Lane Medical Library

Aus dem pathologischen Institut
des städt. Krankenhauses München-Schwabing
(Prof. Oberndorfer)

Die Agranulocytose

von

Robert Kellermann

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Dr.-Würde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer hohen med. Fakultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Robert Kellermann / München.

Ebersberg
Buch- und Verlagsdruckerei Karl Schmidle
1932

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Prof. Dr. Oberndorfer.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Februar 1932.

MEINEM LIEBEN VATER
IN VEREHRUNG UND DANKBARKEIT
GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154015_0256

Die Agranulocytose.

1922 beschrieb Werner Schultz ein Krankheitsbild, welchem er den Namen Agranulocytose gab. Er faßte zugleich alle bis dahin in der Literatur erschienenen Fälle zusammen, nachdem bereits 1904 Schwarz und nach ihm Türk 1907 uns über ähnliche Fälle berichteten.

Bis heute ist man über die Namengebung dieses Krankheitsbildes noch nicht einig, denn seine Ätiologie und Pathogenese bildet noch immer eine lebhaft erörterte Streitfrage. Obwohl man, besonders in den letzten Jahren, intensiv an der Klärung dieses Krankheitsbildes gearbeitet hat, und auch in sehr vielen Fragen vorangekommen ist, das letzte Wort über dieses ganze Krankheitsgeschehen ist doch noch nicht gesprochen.

Viele Autoren haben der Krankheit einen Namen gegeben, der mit dem für die Betreffenden anscheinend augenfälligsten Symptom in Zusammenhang steht. Andere Forscher suchen in der Namengebung auch ihre persönliche Ansicht über die Ätiologie unterzubringen.

Als vorgeschlagene Namen führe ich an: Angina agranulocytica (Friedemann, Kastlin). Einen Mangel an dieser Bezeichnung kann man darin finden, daß besonders in erst vor Kurzem bekannt gewordenen Fällen Veränderungen im Sinn einer Angina völlig fehlten, und in vivo als auch pathologisch anatomisch nicht nachzuweisen waren. Auch steht die Angina und ihre Beschwerden nicht immer im Vordergrund gegenüber anderen Veränderungen. Ein Fall ist sogar bekannt, wo zwei Jahre nach einer Tonsillektomie die Agr. auftrat. Wenn manche Autoren in der Bezeichnung „Angina agran." die Ätiologie zum Ausdruck bringen wollen, so ist dagegen anzuführen, daß sicher nicht jedes Mal eine Halsentzündung die eigentliche Ursache für den Ausbruch der Erkrankung war. In den meisten Fällen nimmt man an, daß die Agr. eine Angina zur Folge haben kann, aber nicht unbedingt muß.

J. Weiß schlug den Namen Mucositis nekroticans agranulocytica vor und hebt damit besonders die Veränderungen an den Schleimhäuten hervor. Abgesehen von Fällen, bei denen diese ganz gering sind, kennt die Literatur auch Fälle mit vorwiegend äußeren Hautveränderungen. Brocher fand unter drei Fällen nur einmal Nekrosen in der Mundhöhle, sonst diese stets frei.

Die Benennung Stomatitis gangränosa myelophthisica nach Jagic und Spengler betont einseitig die Veränderungen im Mund, ein Einzelsymptom, welches oft fehlen kann und auch bei Vorhandensein nicht immer vorherrscht. Ich kenne den Fall einer Frau, bei der sich der ganze örtliche Prozeß in der Scheide abspielte.

Jedlika wählt die Bezeichnung „agranulocytosis septicaemica simplex" und trifft damit wohl die meistvertretene Ansicht in Bezug auf die Ätiologie.

Ähnlich gebraucht Zikowsky die Bezeichnung „Sepsis mit agranulocytärem Blutbild". Janz in Ablehnung der Selbständigkeit des Krankheitsbildes spricht von „agranulocytärem Symptomenkomplex". Am gebräuchlichsten ist wohl die von Schultz eingeführte Bezeichnung, sie wird sich auch weiterhin behaupten. Der Name charakterisiert ein Symptom, das Wichtigste, welches zur Diagnosenstellung unbedingt erforderlich ist, nämlich das Fehlen der granulierten Zellelemente im Blut.

Wenn ich darangehe, dieses Krankheitsbild zu beschreiben, so soll dies ein Versuch sein, dem Wesen des ganzen Krankheitsgeschehens näherzukommen, andererseits soll es ein Ansporn sein, auf diesem Gebiet weiterzuarbeiten und alle wichtigen Fälle zu veröffentlichen, um schließlich den letzten Fragen der Agr. näherkommen zu können.

Werner Schultz erkennt nur jene Fälle als „echte Agr." an, welche folgende von ihm beschriebenen Erscheinungen aufweisen:

1. Akuter Krankheitsbeginn mit hohem Fieber, meist Frauen mittleren Alters.
2. Schwere allgemeine Erscheinungen, schwerstes subjektives Krankheitsgefühl.
3. Neigung zu Nekrosen an allen möglichen Stellen, besonders oft tritt nekrotisierende Angina auf.
4. Im Blutbild starker Schwund bis zu völligem Fehlen der granulierten Zellelemente bei normaler Zahl der roten BK. und normaler Thrombocytenzahl.
5. Fehlen jeglicher hämorrhagischen Diathese.
6. Auftreten von Ikterus.
7. Das Blut kann entweder steril sein, oder es kann Bazillämie bestehen.

Auf Grund späterer Erfahrungen mußte Schultz bald seine früheren Ansichten in manchen Punkten ändern. Das in seiner Symptomatologie anfangs zu eng gefaßte Krankheitsbild erfuhr manche Erweiterungen. Schultz erwähnt dieses selbst in späteren Arbeiten.

Die Häufigkeit der Agranulocytose.

Noch vor wenigen Jahren war die Zahl der bekannten Agr.-Fälle sehr gering. In letzter Zeit mehren sich die Fälle ganz bedeutend. So beobachtet Zikowsky seit Februar 1928 an der Wiener Klinik allein 14 Fälle, Hegler im ersten Halbjahr 1929 acht Fälle. 1928 allein wurden nach Fuld 20 Fälle veröffentlicht, und in der gesamten Weltliteratur werden seit 1904 im Ganzen 130 Fälle gezählt. Diese Zahl dürfte sicher nicht zu hoch gegriffen sein, obwohl viele Fälle nicht ganz genau in den Rahmen der Schultz'schen Forderungen passen, und somit ausscheiden würden.

Diese Zunahme der Fälle hängt einerseits mit den verfeinerten Untersuchungsmethoden zusammen, andererseits ist das Krankheitsbild doch jetzt schon allgemein bekannt und man untersucht deshalb viel eher in dieser Richtung. Manchmal gelang es einigen Untersuchern, die Diagnose Agr. auf Anhieb zu stellen, schon allein aus dem klinischen Bild heraus.

Verteilung auf die beiden Geschlechter.

Auf Grund seiner ersten Beobachtungen äußerte Werner Schultz, daß „sämtliche tödlich verlaufenen Fälle das weibliche Geschlecht betreffen". Er mußte aber seine Meinung den erweiterten Erfahrungen anpassen. Heute stehen die Männer in der Statistik mit einem Anteil von 25 / 27 Prozent an Erkrankungsfällen den Frauen gegenüber, unter meinen 36 Fällen der letzten Zeit waren 11 Männer, also ein viel höherer Prozentsatz an Agr. erkrankt. In Leuchtenbergers neuester Arbeit finden wir unter 11 Fällen 4 Männer, bei Bock und Wiede 12 Erkrankungen, dabei 5 Männer. Von Geschlechtsgebundenheit kann bei Agranulocytose nicht die Rede sein, eine Bevorzugung der Frauen ist aber nicht abzustreiten. In der Zeit der Hormonforschung denken wir an die weiblichen Keimdrüsen als disponierenden Faktor bei der Entstehung der Agranulocytose, ohne dabei diesen Drüsen eine wirklich außerordentliche Bedeutung beizumessen, wie dies Friedemann tut. Der weibliche Organismus mit seiner komplizierten hormonalen Tätigkeit ist vielleicht durch äußere Einflüsse leichter aus dem Gleichgewicht zu bringen und somit Veränderungen eher zugänglich. Mit Sicherheit konnten bisher direkte Beziehungen zur Keimdrüsentätigkeit, zur Pubertät und zum Klimakterium nicht gefunden werden. Daß die Geschlechtsdrüsentätigkeit eine Einwirkung auf das Blutbild auszuüben scheint, sucht Morawitz (bei Fuld angegeben) durch Fälle zu beweisen, bei denen hämorrh. Diathese kurz vor den Menses aufgetreten war und mit Einsetzen der Blutungen prompt verschwand. Von einer „physiologischen Thrombopenie" gesunder Frauen

während der Menses spricht Henning. Auf die Veränderungen des Blutbildes in Richtung der Schwangerschaftperniziosa macht Fuld mit Recht aufmerksam und denkt wegen der Häufigkeit der Agr. bei Frauen an Beziehungen zum Ovar.

Das Alter der Erkrankten.

Schultz betonte in seiner ersten Arbeit, daß die an Agr. Erkrankten meist normal genährte Frauen sind, im Alter von 38—61 Jahren. Daß man bei Agr. nicht an eine bestimmte Altersdisposition denken kann, lehrt die reichhaltige Kasuistik der letzten Jahre. Jedes Alter kann befallen werden. Hueber hat unter 75 Fällen die Höchstzahl von 21 Erkrankungen im Alter zwischen 41—50 Jahren festgestellt. Fuld errechnete aus 102 Fällen ein Durchschnittsalter von 42½ Jahren. Leuchtenberger hat drei Fälle zwischen 18 und 21 Jahren gesehen, vier zwischen 42 und 49 Jahren und vier zwischen 50 und 64 Jahren. Ich verfüge über 12 Fälle der letzten Zeit mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren. Das in meinen zusammengestellten Fällen von den Männern bevorzugte Alter war im Durchschnitt 28 Jahre und auffallend niedrig gegenüber meinem festgestellten Durchschnittsalter bei Frauen. Als höchste Altersgrenze wird in der Literatur 82 Jahre angegeben. Auch Säuglinge sind von der Agr. nicht verschont geblieben. Banz und Weiß führen den Fall eines sechsjährigen Mädchens und 4½ Jahre alten Knaben an, Christof erwähnt einen 3 Monate alten Säugling, Rupilius spricht über eine Spontanheilung bei einem anderen Säugling. Die Fälle im jugendlichen Alter würden sich sicher vermehren, wenn wir in dieser Richtung mehr untersuchen würden, und ich bin überzeugt, daß manche Kinder mit der Diagnose Diphtherie eine Agr. haben. Es ist sehr möglich, daß Agr. im jugendlichen Alter etwas atypisch verläuft, und daher weniger diagnostiziert wird. Bei beiden obenerwähnten Säuglingen trat Heilung ein. Wohl ist der jugendliche Organismus labiler gegen Krankheitseinwirkungen, andererseits ist aber doch das Knochenmark noch viel reaktionsfähiger als beim Erwachsenen.

Disposition.

Der Gedanke, daß es sich bei den Erkrankten um Personen handelt, welche schon vorher vielleicht aus konstitutionellen Ursachen Granulocytenmangel aufweisen, ist noch nicht genügend überprüft. Meist kommen die Patienten schon mit ganz ausgesprochenen Zeichen der vorangeschrittenen Erkrankung zur Behandlung. Trotz eingehender Durchsicht sehr vieler Krankengeschichten konnte ich nicht feststellen, daß ein

besonderer Typ von Menschen von Agr. befallen wird. Anhaltspunkte über die Agr. begleitende angeborene Anomalien fand ich nirgends. Neben vorher völlig gesunden und blühend aussehenden kräftigen Leuten kann man schwächliche kranke und blasse Individuen unter den Erkrankten finden; auch konnte ich nicht die oft vertretene Meinung bestätigen, daß Personen, die viel mit Leber- und Gallenleiden zu tun haben, besonders zu Agr. neigen. Bekannt sind zwar Fälle, denen eine akute oder chronische Cholecystitis, Cholelithiasis, Lebercirrhose und Leberatrophie vorausging. Autoptisch zufällig festgestellte Gallensteine halte ich für völlig zusammenhanglos mit der Agr.

Leuchtenberger hat in exakter Arbeit eine Zusammenstellung gebracht, in welchem Monat die einzelnen Krankheitsfälle aufgetreten sind. Es geht daraus hervor, daß die wenigsten Fälle in die Wintermonate Dezember bis März fallen. Es verwundert, daß die Agr. häufiger außerhalb der Periode der Grippe und Anginaepidemien fällt und demonstriert auch den nur lockeren Zusammenhang zwischen Angina, Grippe und Agr.

Krankheitsverlauf nach Werner Schultz.

Die Agr. in ihrem Verlauf geschildert wie sie Schultz anfangs zu Gesicht bekam, zeigt folgende Einzelheiten:

Die Erkrankung setzt plötzlich mit hohem Fieber ein, nachdem sich die Patienten einige Zeit vorher vielleicht nicht ganz wohl gefühlt haben. Bald treten Halsschmerzen auf, die Patienten machen schwerstkranken Eindruck, was in Widerspruch steht zu dem geringen objektiven Untersuchungsbefund. Auffallend im Blutbild ist das völlige oder nahezu vollständige Fehlen der granulierten Leukocyten im strömenden Blut. Weiterhin stellen sich nun bald Nekrosen an den Rachenorganen ein, manchmal auch an Haut und Genitale. Lungenerscheinungen komplizieren das Bild. Therapeutisch gelingt es kaum, eine Besserung zu erzielen und unter Kreislaufschwäche tritt nach wenigen Tagen der Tod ein.

Meist ist es üblich, die Ätiologie bei der Besprechung eines Krankheitsbildes lehrbuchmäßig an die Spitze zu stellen. Bei der Agr. mit ihren viel umstrittenen ätiologischen Fragen möchte ich erst am Schluß der Abhandlung darauf eingehen. Es ist so leichter möglich, an Hand vorerwähnter Beispiele sich ein klares Bild zu machen.

Einteilung der Agranulocytose.

Wie schon betont, wurde durch die Zunahme der beobachteten Fälle das anfangs von Schultz scharf umrissene

Krankheitsbild allmählich gedehnter, vielfach hatten die beschriebenen Fälle nur mehr Aehnlichkeit mit jenen, die Schultz als „echte Agr." bezeichnete, und wurden von ihm auch als nicht zugehörig abgelehnt. Es hat sich gezeigt, daß das Fehlen von Ikterus, sowie der Uebergang der Erkrankung in Heilung eine Agr. nicht ausschließt. Schultz konnte dies selbst mit verschiedenen Beispielen aus seiner eigenen späteren Erfahrung belegen, aber trotzdem stimmten nur die wenigsten in der Literatur erschienenen Fälle mit jenen von Schultz beschriebenen überein. (s. auch Brogsitter!) Besonders Leuchtenberger wirft die Frage auf, ob die Schultz'sche Agr. nicht nur ein hervortretender Symptomenkomplex aus längst uns geläufigen Krankheitsbildern ist, ohne besondere Ätiologie und Pathogenese. Schließlich, ob es dann auch berechtigt ist, Agr. abzulehnen, wenn Ikterus fehlt oder hämorrhagische Diathese auftritt.

Leuchtenberger legt sich die Frage vor: Entweder ist die Agr. von Schultz in ihrer Erscheinungsform sehr variabel und man legt dem Vorhandensein eines oder mehrerer anderer Symptome wenig Bedeutung bei, oder es gibt neben der Agr. von Schultz noch eine andere Form. Man hat daher Versuche gemacht, eine Einteilung der Agr. vorzunehmen.

Schultz grenzt so „seine Agr." von agr.ähnlichen Fällen ab, die in Begleitung von anderen uns bekannten Krankheiten vorkommen und bezeichnet letztere als symptomatische Agr.

Unter Benützung reichlichen Materials brachte Leuchtenberger eine Einteilung, allerdings mit dem einen Nachteil, daß für eine auf diese Weise entstandene Untergruppe praktische Beispiele garnicht existieren. Es entstand folgendes Schema:

A) Einfache Agr.
   a) mit Schultz'schem Symptomenkomplex
   b) ohne Schultz'schem Symptomenkomplex

B) Komplizierte Agr.
   a) mit Schultz'schem Symptomenkomplex
      1. mit hämorrhagischer Diathese
      2. mit Anämie
      3. mit häm. Diathese u. Thrombopenie
   b) ohne Schultz'schen Symptomenkomplex

C) Grenzfälle.

Ad A). Die Fälle A) a) entsprechen der Agr. von Schultz, die Fälle A) b) weichen davon ab durch fehlende Angina, mangelndes Fieber etc.

Ad B). Komplizierte Agr. sind solche, welche noch andere Symptome aufweisen, wie vor allem häm. Diathese, Anämie und Thrombopenie.

Ad C). „Unter Grenzfällen verstehen wir solche Formen, welche vielfach Aehnlichkeit mit komplizierten Agr. haben, aber bei extremer Leukopenie konstant Granulocytenwerte zeigen." Mit dieser Einteilung bringt Leuchtenberger zum Ausdruck, daß die Agr. von Schultz nur ein Spezialfall ist aus einer Vielheit ähnlicher Krankheitsbilder.

Bock und Wiede unterscheiden neben reiner Agr. (nach Sch.) noch eine sogenannte thrombopenische Agr., wobei außer einer zentralen Schädigung der Granulocyten auch eine solche der Blutplättchen vorhanden ist. Die Franzosen trennen eine „agran. pure" von einer „agran. symptomatique" ab und unterteilen die letztere Form in eine infektiöse und toxische. (Benzol- und Radiumschäden.)

Vorgeschichten.

Zum eingehenden Studium eines Krankheitsbildes gehört vor allem auch die Anamnese. Leider wird ihr viel zu wenig Bedeutung beigelegt, wie dies Hueber und Fuld betonen. Besonders Hueber bringt ausführliche Tabellen über die Vorkrankheiten seiner Fälle und bringt alle Infektionskrankheiten in engstem Zusammenhang mit einer später aufgetretenen Agr. Er geht aber sicher zu weit, wenn er 5 Jahre zurückliegende Operationen mit hereinbezieht. Tatsächlich gelingt es fast in den meisten Fällen anamnestisch festzustellen, daß Krankheiten infektiösen Charakters unmittelbar vorausgegangen sind, oder chronisch-infektiöse Reize längere Zeit auf den Organismus ausgeübt wurden. Wichtig wird diese Frage bei der Besprechung der Ätiologie sein. In der Literatur hören wir von kurz vorausgegangenem Erysipel, Zahnfleischeiterungen, Zahngeschwür und Zahnbehandlung. Bei Brocher finden wir in der Vorgeschichte eine Zahnkieferbehandlung kompliziert mit Lues, manchmal sind wegen chronischer Anginen vorher die Tonsillen incidiert worden oder auch entfernt. Mittelohreiterungen und -Entzündungen, ein- oder beiderseitig, gehen dem Ausbruch der Agr. voraus, auch grippeähnliche Zustände mit Fieber und Muskelschmerzen sind bekannt. Oft hört man von chron. Cholecystitis, Koliken, Ikterus und Gallensteinen, bei Frauen Genitalerkrankungen infektiös-chron. Art wie: Kolpitis, Fluor; auch Blasenerkrankungen, Cürettagen und septische Aborte finden wir in der Vorgeschichte. Seltener begegnen wir vorausgehenden Hauterkrankungen, Akne, Follikulitis und Pyodermien; ein Kind zeigte einmal eine allgemeine Furunkulose, ferner ist ein Fall bekannt mit vorausgegangener akuter Appendicitis. Gelenkbeschwerden und -Veränderungen werden in letzter Zeit häufiger beobachtet, desgleichen längere Fieberperioden unbekannter Ursache. Bei Schäfer's Beobachtungen ging eine schubweise verlaufene Lebercirrhose kurze

Zeit voraus, bei Schultz bestand einmal längere Zeit Leberatrophie. Nur ein Fall von vorausgegangener chron. Osteomyelitis ist bekannt, deren akutes Stadium 10 Jahre zurücklag; die Sektion ergab Eiterherde im Knochen. Ugriumow hatte einmal Gelegenheit, im Gefolge einer Malaria eine echte Agr. festzustellen. Bei einem Säugling zeigte sich im Anschluß an eine wenige Wochen vorausgegangene Gastroenteritis das gleiche Bild.

Zu den chron.-infektiösen Noxen rechne ich auch die Lues. In der Literatur finde ich die Zusammenhänge zwischen Lues und Agr. etwas stiefmütterlich behandelt. Die unbehandelte Lues scheint, wenigstens was die bisherigen Berichte zeigen, nicht so häufig von Agr. gefolgt zu werden wie die mit allen möglichen Methoden angegangene Syphilis.

Ich halte es für ratsam, jedesmal wenn eine Lues einwandfrei diagnostiziert wird, sofort auch ein Blutbild zu machen. Nur so wird man entscheiden können, ob die so häufig bei bereits therapeutisch angegangener Lues aufgetretene Agr. durch die Behandlung entstanden ist. Dank eingehender Untersuchungen des Blutbildes bei Syphilitikern von Seiten dermatologischer Anstalten können wir in letzter Zeit die Wahrnehmung machen, daß Agr. in Verbindung mit Lues garnicht so selten ist, sodaß es verwundert, wie wenig Autoren zu der Frage der Beziehung zwischen Lues und Agr. Stellung nehmen.

Schultz lehnt einen Zusammenhang zwischen beiden Komponenten ab, ebenso Hueber. Ersterer trennt so „echte genuine Agr." von einer symptomatischen ab, wenn sie durch uns bekannte Gifte und Bakterien, in diesem Falle die Lues, entstanden ist.

Aus meiner weiter unten folgenden Zusammenstellung, sowie aus Hueber's großer Statistik, geht hervor, daß bis auf wenige Ausnahmen meist der Agr. infektiös-toxische Erkrankungen kurze Zeit vorausgingen. Im Zusammenhang mit diesen Vorkrankheiten können wir uns die bei Agr. typische abnorme Knochenmarksreaktion vorstellen. Die später noch eingehender zu untersuchenden Möglichkeiten einer Ueberlastung des Knochenmarkes liegen sehr nahe.

Ein besonders klares Beispiel Brocher's halte ich für erwähnenswert:

Ein Patient erkrankt unter dem Bild einer Agr., welche aber bald wieder in Heilung übergeht. Als der Mann sich nach einiger Zeit einer Nasenoperation unterzieht, tritt ein Rezidiv auf, welches schließlich letal endet.

So wichtig für uns die Feststellung einer vorausgeeilten infektiösen Erkrankung ist, aus der wir auf einen natürlichen Zusammenhang mit einer später aufgetretenen Agr. schließen können, bei der Durchsicht sämtlicher Krankengeschichten

stoßen wir doch hie und da einmal auf Anamnesen mit der Angabe, daß der Patient früher nie krank war. Staemmler, Zikowsky und Ulrichs bringen uns ein paar Fälle dieser Art. Wenn manche Autoren gerade diese Beispiele für ihre Anschauung verwerten, so kann man entgegenhalten, daß eine Anamnese doch immer auf dem mehr oder weniger guten Gedächtnis und der oft sehr schlechten Beobachtungsgabe der Patienten basiert.

Zusammenstellung von in letzter Zeit publizierten Agr.-Fällen, bei denen anamnestische Angaben über kurz vorausgehende Krankheiten bestanden:

† = gestorben, geh. = geheilt.

Autor:	Ausgang:	Anamnestische Daten:
Stockinger	geh.	Wiederholt Monocytenangina, die letzte vor 2 Jahren.
O. Franke	†	Seit Wochen allgemeine Mattigkeit.
Philiptschenko	†	Vor 2 Monaten fieberhafte Erkrankung.
v. Domarus	geh.	Vor mehreren Jahren Lues, zweimal spez. behandelt bei einer neuen Mesurolkur tritt Agr. auf.
Nipperdery	geh.	viele Grippen und Anginen gingen voraus.
A. Meyer	geh.	Lues mit Sa. behandelt, bei einer Malariakur tritt Agr. auf.
Landsberg	†	Vor 2 Wochen „Nervenfieber" mit hohen Temperaturen.
Korach	†	Kurz vorher Appendizitis acuta u. Angina follik.
Landsberg	†	Vor einem Jahr Pneumonie, von der sich der Patient nicht mehr erholt. Daneben Lues.
Ulrichs	geh.	Vor 8 Tagen schwerer sept. Gelenkrheumatis.
Lasch	†	Vor Jahren Gelenkrheumatismus, vor 1 Monat neuerlich Gelenkschmerzen und leichte Temperaturen.
Kommerell	†	Seit 6 Jahren bestehen kariöse Zähne.
Christof	geh.	Vor 2 Monaten generalisierte Pyodermie, vor 2 Wochen schwere Gastroenteritis mit hohen Temperaturen.
Bock u. Wiede	geh.	Vor 6 Wochen frische Lues, mit Mesurol und Bismogenol behandelt.
„ „	geh.	Lues latens, mit Bi und Neosalvarsan behandelt.
„ „	geh.	Vor 1 Monat intensives Arbeiten mit Radium.
„ „	†	Seit ½ Jahr Ischias, sonst angebl. nie krank.
„ „	†	Seit Jahren Go. und fieberhafte Gelenkaffektion, vor 1 Jahr wurde eine Meningomyelitis und Endokarditis festgestellt.
„ „	†	Vor 14 Tagen Zahnbehandlung, anschließend Fieber.
„ „	geh.	Vor 6 Wochen eine Diphtherie überstanden.
„ „	geh.	Seit 14 Tagen Fieber, seit 3 Tagen Zahnschmerzen.

Autor:	Ausgang:	Anamnestische Daten:
Bock u. Wiede	geh.	Seit Jahren Adnexitis, Lues, seit 3 Jahren rheumatische Gelenkbeschwerden.
„ „	†	Seit 10 Tagen Abszesse an den Händen.
„ „	†	Vor 2 Tagen wegen Zahnschmerzen in Behandlung.
Leuchtenberger	†	Vor mehreren Wochen Grippe, von der sich der Patient nicht mehr richtig erholt hat.
„	†	Vor ½ Jahr Lähmung eingetreten. Häufige Mandelentzündungen.
Fuld	†	Magenschmerzen nach 14 Tage zurückliegendem übermäßigen Fleischgenuß.
„	†	Seit mehreren Wochen wegen Otitis in Behandlung.
„	†	Seit 1 Monat Kniegelenksentzündung.
Kathan J.	†	Häufige Mandelentzündungen, seit Wochen Frostgefühl.
Kurschmann	†	Lues mit Salvarsan-Behandlung.
K. Otto	†	Allgemeines Krankheitsgefühl während der letzten Periode bei sonst stets normaler Regel.
Brocher	†	Vor Jahren Gelenkrheumatismus.
„	†	Seit kurzem Anfälle unbestimmter Art. Beinödeme.
„	†	Lues, Kieferbehandlung, mit geringen Mengen von Salvarsan behandelt.
Meyer A.	†	Lues, Paralyse, Behandlung mit Malaria.
Zikowsky	†	Seit längerer Zeit chron. Arthritis.
„	†	Vor 14 Tagen Grippen mit hohem Fieber.
„	†	Seit längerer Zeit starke klimakt. Beschwerden.
„	†	Seit längerer Zeit starke klimakt. Beschwerden.
„	†	Vor 1 Jahr Grippen und Angina.
„	†	Häufig Gelenkbeschwerden. (Gel.-Rheumat.).
„	†	Osteomyelitis chron. des rechten Unterschenkels.
„	†	Seit ¾ Jahren öfters Schüttelfröste, Malaria?!
„	†	Vor kurzer Zeit Verletzung am Finger mit Lymphang.
„	†	Vor 1 Jahr Blutvergiftung, vor 3 Monaten Eiterung an einer Zehe. Seit 8 Tagen Schwellung des Fußrückens infolge eingewachsenen Nagels.
Wimplinger	geh.	Progressive Paralyse, kurz vorher Malariakur.

Prodromalstadium der Agr.

Die akut einsetzenden Krankheitserscheinungen werden oft durch ein Stadium eingeleitet, in welchem sich die Patienten „nicht recht wohl" fühlen. Kommerell hebt mit Recht hervor, daß dieses Prodromalstadium sehr leicht übersehen wird und daher auch bislang viel zu wenig beobachtet wurde. Er selbst konnte einmal bei rezidiv. Agr. vor jedem Schub eine solche Latenzzeit von ein bis mehreren Wochen beobachten. Die Dauer der Prodromalerscheinungen ist sehr verschie-

den, es treten Beschwerden allgemeiner Art auf, Kopf- und Gliederschmerzen, auch grippeähnliche Zustände mit leichten Halsschmerzen und subfebrilen Temperaturen.

Nicht selten findet man auch die anamnestischen Angaben, daß die Patienten sich von einer der oben besprochenen Vorkrankheiten „nicht mehr richtig erholt haben". Der Zusammenhang zwischen Agr. und Vorkrankheit ist in solchen Fällen klar ersichtlich. So berichtet Hueber von einer Frau, die sich nach einer Appendektomie nicht mehr erholen konnte; ein ähnlicher Fall nach Pneumonie s. meine Tabelle.

Abweichend hievon können sich die stürmischen Erscheinungen auch ohne Vorboten einstellen, die Patienten geben dann meist an, aus voller Gesundheit heraus erkrankt zu sein. Auch kann zwischen Vorkrankheit und Agr. ein völlig beschwerdefreies Intervall liegen.

Beginn der akuten Erscheinungen und Fieberverlauf.

Auf das Prodromalstadium folgt nach längerer oder kürzerer Zeit schlagartig einsetzend die eigentliche Erkrankung, eingeleitet durch hohes Fieber, meist in Form von Schüttelfrost. Subjektiv wird häufig über Halsschmerzen geklagt. Bewußtseinstörungen oder Durchfälle können bei schweren Fällen schon anfangs bestehen, treten für gewöhnlich aber erst später auf und werden in einzelnen Fällen auch vermißt.

Das Verhalten des Fiebers ist wechselnd. An Stelle der hohen Anfangstemperatur finden wir auch langsam ansteigendes Fieber, wenngleich weitaus viel seltener. Leuchtenberger hat einen Fall in der Literatur beschrieben, bei dem jegliches Fieber fehlte, ebenso Kommerell. Für Agr. typisch ist eine Continua, von wechselnd langer Dauer. Bei den meisten Autoren vermißt man eine Temperaturkurve. Wo der Streit sich darum dreht, ob Agr. eine primär-septische Erkrankung ist, halte ich eine genaue Wiedergabe von Fieberkurven zur Beurteilung der einzelnen veröffentlichten Fälle für unbedingt erforderlich.

Veränderungen an den Rachenorganen.

Sehr frühzeitig, vielfach mit dem Fieberanstieg verbunden, pflegen Veränderungen an den Tonsillen und Rachenorganen sich einzustellen. Welche Bedeutung dieselben im ganzen Krankheitsbild haben, geht aus der Tatsache hervor, daß Friedemann für die Erkrankung den Namen Angina agran. vorschlug.

Schultz beschrieb in seiner ersten Arbeit als typisch bei Agr. eine nekrotisierende Angina. Meist sind es auch die subjektiven Halsbeschwerden, welche den Patienten zum Arzt führen. Die hohen Temperaturen und die meist schon sehr fortgeschrittenen Rachenveränderungen lenken dann den Verdacht

auf eine Diphtherie. Unter dieser Diagnose erfolgt dann auch meist die Einweisung in ein Krankenhaus, da trotz rasch eingeleiteter Serumbehandlung sich der Zustand nicht bessern will.

„Die Mandelveränderungen treffen alle Uebergänge von der einfachen lacunären Angina bis zur Gangrän, die einzelnen Stadien dieser Veränderungen sind nicht charakteristisch für Agr. Die Tonsillen sind anfangs gerötet, hypertrophisch und zerklüftet. Bald bilden sich punktförmige Nekrosen an der Oberfläche der Tonsillen, die sehr rasch größer werden, schließlich bedecken ausgedehnte nekrotische Beläge ein oder beide Tonsillen. Bei genauester Untersuchung, was im Einzelfall oft sehr schwer ist, vermißt man an diesen Belägen die für Di. so charakteristische entzündliche Randinduration. Manchmal ist das peritonsilläre Gewebe isoliert betroffen ohne Beteiligung der Mandeln oder auf letzteren sind nur vereinzelte kleinere Pfröpfe.

Die nekrotischen Beläge sehen schmutzig verfärbt aus, sind teils schmierig, teils trocken, mit der Unterlage mehr oder weniger fest verbunden. Sie reichen verschieden tief in das Gewebe ein und hinterlassen bei ihrer Entfernung Ulcera tionen. Zikowsky beschrieb auch Fälle mit gänzlicher Nekrose beider Tonsillen. Von diesen Prozessen geht ein äußerst widerlicher Geruch aus.

Die regionären Lymphdrüsen sind meist krankhaft verändert, geschwollen und auf Druck schmerzhaft. Eine Kiefersperre kann die Nahrungsaufnahme und jede Untersuchung unmöglich machen.

Atypische Hals-Rachenerscheinungen werden oft geschildert. Für gewöhnlich sind beide Tonsillen affiziert, der ganze lokale Prozeß kann sich aber auch auf einer Mandel allein abspielen. Da die tonsillären Veränderungen einen Mandelabszess vortäuschen können, werden Incisionen gemacht, die aber zum Erstaunen der Operateure keinen Eiter zu Tage fördern. Anschließend bilden sich dann, meist an den Einstichöffnungen, Nekrosen, die von hier aus weiterschreiten.

In der Mehrzahl der Fälle werden bei ausgesprochenen Halserscheinungen Rachenabstriche auf Diphtherie gemacht. Die mikroskopischen und bakteriologischen Befunde sind nicht einheitlich. Di.-Stäbchen konnten nur in wenigen Fällen gefunden werden, von Schultz und Farmakidis. Wohl zeigte der einfach gefärbte Abstrich oftmals Di.-ähnliche Mikroorganismen, das Kulturverfahren zeitigte aber vorwiegend negative Resultate. Ueberraschend sind Untersuchungen von Farmakidis. Er traf bei 40 Di.-Kindern siebenmal echte Agr. an.

Die subjektiven Halsbeschwerden stehen oft in keinem Verhältnis zu den angetroffenen Befunden. Trotz heftigster Halsschmerzen sind letztere manchmal ganz minimal, oftmals

nur mit dem Mikroskop feststellbare kleinste multiple Nekroseherdchen. Hochgradige Zerstörungen im Rachen brauchen nicht immer mit heftigen Halsbeschwerden einhergehen.

Wie inkonstant das Vorhandensein von Rachenaffektionen sein kann, mögen Beispiele zeigen: Landsberg findet bei einer 31jährigen Frau während der ganzen Agr. hindurch nichts Krankhaftes im Rachen, ebenso Brocher, Benatt und Pfeuffer, Hueber sogar in drei Fällen. Pathologisch-anatomisch waren die Tonsillen auch völlig normal. Bei einer rezidiv. Agr. unter Kommerell's Beobachtung fehlten bei der ersten Erkrankung Hals-Rachen-Prozesse, um in der zweiten Attacke erst sich einzustellen. Reye sah bei einer sehr lange dauernden Agr. erst nach drei Monaten anginöse Beschwerden auftreten, Lasch beobachtete erst kurze Zeit vor dem Tode geringfügige Veränderungen.

Jene Fälle, bei denen Hals-Rachenveränderungen fehlen, oder bei schon länger bestehenden Agr. erst spät auftraten, mögen beweisen, daß nicht immer die Erkrankung den Weg über den lymphatischen Rachenring nimmt.

Die an den Tonsillen spielenden Prozesse haben die Neigung, auf die Nachbarschaft überzugreifen, können aber auch primär an irgend einer anderen Stelle des Mundes und Rachens entstehen und sekundär auf die Tonsillen übergehen. So treffen wir Nekrosen, Ödeme, Beläge, Ulcerationen und Gangrän an den Gaumenbügen, an der Uvula, auf der Zunge und dem Zungengrund, Epiglottis, an den aryepiglottischen Falten, den Stimmbändern, an der hinteren Rachenwand und am Zahnfleisch. Einen Fall von Zungengangrän beschreibt Korach: die Zunge war bei Berührung äußerst schmerzhaft, graufleckig verfärbt, es bestand starker Fötor, die vorderen Teile zeigten bläulich schwärzliche nicht abstreifbare Partien, bis tief in den Muskularis hineinreichend. Nach kurzer Zeit waren diese Teile tief blauschwarz und reichten durch die Zunge hindurch bis auf deren Unterfläche. Diese gangränösen Teile waren von den gesunden scharf abgesetzt, bei der Palpation hatte man das Gefühl des Pergamentknitterns.

Das Zahnfleisch ist meist in Form von nekrotisierender Gingivitis beteiligt, gewöhnlich besteht Glossitis, mit Rötung und Schwellung, kleinen oberflächlichen Erosionen, Bläschen und multiplen Nekrosen, mit Ulcerationen und Belägen. Häufig findet man auf der Zunge dichte Rasen von Soor und Hefepilzen. Die Zungenveränderungen sitzen vorwiegend am Zungengrund, weniger an der Spitze.

Die anfangs selten beobachteten Wangenschleimhautnekrosen werden jetzt zahlreicher angetroffen.

Die Beschwerden, welche die eben besprochenen Veränderungen machen, wechseln je nach dem Sitz derselben. Finden wir sie mehr gegen die Mundhöhle zu, also mit Beteili-

gung von Zunge, Zahnfleisch und Wangenschleimhaut, so wird das Kauen erschwert, bei Sitz im Rachen, das Schlucken. Die Atmung wird gehindert bei Lokalisation in der Gegend des Kehlkopfes, der Epiglottis, der aryepiglotischen Falten, der echten und falschen Stimmbänder. Durch collaterales Ödem wird die Atmung stridorös, anschließend tritt oft Cyanose auf. Einmal konnte nur eine rasch vorgenommene Tracheotomie die unmittelbar drohende Erstickungsgefahr beseitigen. Daß bei Affektionen der Stimmbänder die Sprache erschwert und heiser wird, ist selbstverständlich, es kann zur völligen Aphonie kommen, wenn — wie in einem Falle — die Stimmbänder nekrotisch verändert sind.

Nekrosen ganzer Rachenorgane sind in der Literatur vereinzelt beschrieben, vor allem wurde die gänzliche Zerstörung der Epiglottis und der Uvula (Franke) beobachtet. Als Einzelfall wurde neben den üblichen Mundhöhlen- und Rachenveränderungen eine Parulis beschrieben. Nekrosen des harten und weichen Gaumens gehören zu den Seltenheiten.

Zusammenfassend sind die Rachenbefunde bei Agr. sehr mannigfacher Art, nicht typisch nur für diese Erkrankung. Wir treffen die gleichen Erscheinungen bei Aleukie von Frank bei akuten und chronischen Leukämien, bei der aplastischen Anämie und bei der Perniziosa. Sie fehlen in einzelnen Fällen und werden von Schultz und vielen anderen Autoren mit Recht lediglich als eine Manifestation einer fortgeschrittenen schweren Allgemeinerkrankung angesehen. Friedemann schreibt den Agr. mit fehlenden oder mit wenig ausgeprägten nekrotischen Rachenprozessen eine günstige Prognose zu, was in vielen seiner Fälle zutrifft, von anderen Stellen aber noch nicht genügend überprüft wurde.

Veränderungen der Haut bei Agranulocytose.

A) Ikterus.

Die zuerst beschriebenen Fälle von Agr. waren stets von Ikterus begleitet. Man hielt ihn anfangs für obligat, vertritt aber heute allgemein die Ansicht, daß sein Vorhandensein oder Fehlen sicher nicht von diagnostischer Bedeutung ist. Manche Autoren vertreten noch die alte Anschauung, so besonders Meyer, der eine echte Agr. bei fehlendem Ikterus niemals anerkennt. Es besteht jedenfalls die Tatsache, daß es Fälle gibt, die in allen Punkten der Schultz'schen Agr. entsprechen, während der ganzen Erkrankung aber Ikterus vermissen lassen. In 23 kürzlich veröffentlichten Fällen fehlte er siebenmal vollständig, in den übrigen war er mehr oder weniger stark ausgeprägt, oftmals nur leicht angedeuteter Subikterus der Haut oder der Skleren. Die Franzosen errechneten vorhandenen Ikterus bis zu 50 Prozent ihrer Fälle.

Der lockere Zusammenhang zwischen Ikterus und Agr. geht aus einem Fall von Ehrmann hervor, unter dessen Beobachtung eine bereits längere Zeit bestandene Gelbfärbung der Haut mit Einsetzen der Agr. verschwand. Ueberwiegend wurde festgestellt, daß schweren Agr. der Ikterus kaum fehlt.

Der Zeitpunkt seines Auftretens ist nicht gleichmäßig. Er kann sich gleich zu Anfang einstellen, aber auch erst kurze Zeit vor dem Tode. Kommerell teilt uns einen Fall mit, wo erst im Agr. Rezidiv der Ikterus auftrat.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß es sich hier um eine mehr oder weniger ausgedehnte toxisch-infektiöse Leberschädigung handelt. Die Ätiologie ist somit letzten Endes die gleiche wie bei der Sepsis. Bei der Durchsicht der Literatur über Aleuk hämorrh. finde ich mehrmals Ikterus vor, was auch Thums bestätigen konnte.

B) Nekrosen.

Aeußere Hautveränderungen waren lange Zeit unbekannt. Seitdem das Blutbild seinen Einzug auch in die Hautkliniken gehalten hat, unterrichten uns Dermatologen über Agr.-Fälle, deren lokale Prozesse sich vorwiegend an der äußeren Haut abspielen. Solche Kranke kommen natürlich zuerst in die Behandlung des Hautarztes. Neben einfacher Rötung an verschiedenen Stellen der Körperoberfläche treffen wir Erysipel, lymphangitische Erscheinungen an den Extremitäten, Hautinfiltrate, am Mund Herpes labialis und Rhagaden, an der Nase Herpes nasalis, sonst noch morphologisch uncharakteristische Bläschen, Papeln, Pusteln, juckendes Ekzem, und Eiterblasen mit Streptococceninhalt. Ein Säugling zeigte am Nacken, Rücken und in der Achselhöhle varizellenähnliche Efflores-zenzen.

Landsberg schildert uns eine Wagennekrose: Ausgehend von einer linsengroßen etwas verfärbten Stelle in der Mitte der linken Wange bildete sich eine kirschgroße schwarzbraune von einem entzündlichen Hof umgebene Hautnekrose aus. Am nächsten Tag war die Stelle pflaumengroß mit Blasen in der Umgebung. An der Oberlippe und Nasenöffnung stellte sich der Beginn einer ähnlichen, etwa pfenniggroßen Nekrose ein. Bei einem anderen Kranken beobachtete man eine Mundwinkelnekrose. Kurze Zeit später konnte uns der gleiche Verfasser über eine weitere Hautnekrose berichten: In der submaxilar-Gegend li. an der Nasenöffnung und Operlippe stellten sich bei einer Frau braunrote derbe Infiltrate von der Größe eines Zehnpfennigstückes ein, in der Mitte eine Einsenkung mit nekrotischem Schorf. Derselbe wurde abgezogen und mikroskopisch untersucht. Es ergaben sich hämol. Strepto- und Staphylococcen, eine Randinduration wurde vermißt.

Bemerkenswert ist ein Fall von Kommerell: nach einer mehrfachen Blutentnahme aus dem Zeigefinger trat vollständige hämorrh. Nekrose beider Fingerkuppen ein. Auch an Einstichstellen der Ellbogenvene bildete sich eine erysipelähnliche Rötung und nachfolgende Nekrose. Hueber berichtet uns über brandiges Ödem der ganzen li. Brustseite.

Nekrotische Prozesse am Anus und Vulva gehören keineswegs zu den Seltenheiten. Sie konnten einmal bei einem sechsjährigen Mädchen beschrieben werden. Scheidennekrosen sind mehrfach gesehen worden.

Ich möchte an dieser Stelle schon einiges Allgemeine über Nekrosen vorweg nehmen. Wie wir später noch sehen werden, sitzen die Nekrosen an Stellen, welche entweder einem ganz besonderen Reiz unterworfen wurden, wie die Blutentnahme einen darstellt, oder aber auch an Orten physiologisch-bakterieller Einwirkung höheren Grades, wie im Mund, im Magen-Darm, After und Genitale. Man geht nicht fehl, hier an einen gewissen Lokus minoris resistentiae zu denken. Nachdem andererseits Streptokokken in den Hauteffloreszensen gefunden wurden, liegt der Gedanke an septische Hautembolien nahe, was Hueber betont.

Außer der mehr oder weniger ins Auge fallenden mangelnden entzündlichen Reaktion der Umgebung, sind die Hautnekrosen und -Veränderungen keineswegs charakteristisch für Agr., sondern werden auch bei verwandten Krankheitsbildern beobachtet. Da sie nicht ständig die Agr. begleiten, scheint eine engere Beziehung nicht zu bestehen und somit sind die Veränderungen, wie sie oben beschrieben wurden, nur als Komplikationen der Agr. zu deuten.

C) Hämorrh. Diathese.

Ich möchte vorausschicken, daß ich in bewußter Absicht dieses Kapitel nicht unter dem Abschnitt „Blutbild" und „Thrombocyten" bringe. Brogsitter und v. Kress sehen in der Annahme, daß hämorrh. D. die Folge von Thromboc.-Mangel ist, einen längst überwundenen Standpunkt. Trotz vieler Beweise — Stahl zeigte dies zuerst — wird auch noch in neueren Arbeiten ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen D. und Thromb.-Mangel angenommen. Frank baut aus diesem Zusammenhang die Theorie seiner Aleukie auf. Bei dieser Panmyelophthise verschwinden zuerst die Thromb. aus dem Blut, daran anschließend soll sich die hämorrh. D. entwickeln, die ihrerseits die Anämie zur Folge hat. Fällt die enge Verbindung zwischen hämorrh. D. und Thromb.-Zahl weg, so ist dies weiterhin für uns ein Grund anzunehmen, wie später noch zu besprechen sein wird, daß die Aleukie nicht als selbständige Krankheit von der Agr. abzutrennen ist und als eine Erkrankung sui generis bezeichnet werden kann.

Brogsitter und v. Kress haben an Hand von reichlichem Material bestätigen können, daß selbst hochgradigste Thrombopenie noch keine Hautblutungen machen muß, andererseits bei normalen oder erhöhten Thromb.-Zahlen hämorrh. D. beobachtet wurde. Nach Anschauung ebengenannter Autoren scheint Thrombopenie mit Anämie Hand in Hand zu gehen, was aber nicht jedesmal zutrifft.

Schultz lehnt bei „genuiner Agr." hämorrh. D. ab. Wohl die meisten Autoren stimmen damit überein und halten dies auch für diagnostisch entscheidend, bei ähnlichen schwerabzugrenzenden Fällen. Solche Agr. werden dann meist als Aleukien gebucht. In der großen Zusammenstellung von Huber finden wir keinen einzigen Fall von hämorrh. Diathese, auch bei meinen für die Beurteilung herangezogenen 38 Fällen der letzten Literatur war nur ein Fall von Agr. (Franke), bei welchem Rumpel-Leede ++ war. Die Thrombocytenzahlen — bei Hueber fand ich genaue zahlenmäßige Thromb.-Werte, unter meinen Fällen waren ungenaue Angaben — sind bei der Durchsicht aller als echte Agr. veröffentlichten Fälle manchmal höher, manchmal niederer als die Norm.

Leuchtenberger reiht die Agr. mit hämorrh. D. in eine Unterabteilung „komplizierte Agr.". Er findet unter 11 Fällen viermal hämorrh. Diathese. Wenn Schultz die Hautblutungen ablehnt, Leuchtenberger dagegen nicht, so liegt der Kernpunkt der Streitfrage in der jeweiligen ätiologischen Auffassung. Während ersterer den Standpunkt der „genuinen Erkrankung" annimmt, sieht Leuchtenberger in der Agr. nur eine Zusammenfassung von Krankheitsymptomen, herausgerissen aus einem ätiologisch längst bekannten Krankheitsgeschehen, welches auch einmal unter anderen klinischen Erscheinungen als den von Schultz angegebenen sich äußern kann.

Unter den Autoren, die mit uns bei hämorrh. D. eine Agr. nicht ausschließen, gehören Brogsitter und v. Kress, Zadek, Parulek, David, Philiptschenko; letzterer hat erst vor kurzer Zeit einen Fall von Agr. mit vielen kleinen Petechien veröffentlicht. Auch unter Fuld's Beobachtung verlief in zwei Fällen die Agr. mit Hautblutungen.

Das Blutbild der Agranulocytose.

A) Leukocyten.

Entscheidend für die Diagnose der Agr. ist letzten Endes nur das Blutbild. Wie der Name sagt, ist das Fehlen der granulocytären Elemente im Blut und den Geweben das markanteste Leitsymptom. Leuchtenberger bezeichnet diese „extreme Leucopenie" mit mehr oder weniger starkem Leukocytenschwund" als den roten Faden, der durch alle Agr. gleich-

mäßig hindurchzieht, mögen sie auch in ihren klinischen Erscheinungen oder in einigen Einzelheiten von der Schultz'schen Agr. etwas abweichen. Allgemein sind die absoluten und relativen Zahlenwerte der granulierten Leukoc. stark herabgesetzt. Es ist durchaus keine Seltenheit, wenn in der Literatur Angaben gemacht werden über ständiges oder nur vorübergehendes völliges Fehlen der neutro. Leuk. im strömenden Blut (s. bei Brocher und mehrmals bei Zikowsky). Die im Ausstrich und in der Zählkammer vorhandenen Zellen waren dann nur Lymphocyten oder einkernige Zellelemente lymphoiden Charakters, die meist zu den Lym. gerechnet werden. Als höchstzulässige Leuko.-Zahl gibt Schultz 1800 an, Bock u. Wiede bezeichnen 800 Neutrophile als den „kritischen Wert", Friedemann als Grenzzahl der gesamten weißen Blutzellen 4600 bei 0% Granuloc. Wie wir im Kapitel „Lym." erfahren, sind für viele Autoren auch die Zahlen der ungran. weißen Blutzellen von Wichtigkeit und werden bei echter Schultz'scher Agr. als sehr niedrig angesehen. Aus diesem Grunde ist die Bezeichnung Agr. eigentlich ungenügend.

Gewisse Schwierigkeiten entstehen bei der Einreihung von Blutbildern mit normaler oder nur leicht gesenkter Gesamt-Leuko.-Zahl in geläufige Krankheitsbilder, wenn die Differenzierung fast durchwegs Lym. erkennen ließ. Die Werte der Neutro. entsprechen einer Agr., die Lym. sind aber für die Schultz'schen Forderungen zu hoch, für eine „lymphatische Reaktion" zu nieder. v. Domarus hat Zweifel gehegt in Bezug auf die Herkunft schwer erkennbarer, einkerniger, ungranulierter Zellen, die gewöhnlich als „lymphoid" bezeichnet werden. Er stellte einige Male in solchen Fällen die Oxydasereaktion und wies durch positive Resultate nach, daß diese so schwer unterzubringenden und meist zu den Lym. gerechneten Zellen Stamm- und Frühformen der Leuko.-Reihe sind.

Die vorhandenen Leuko. sind mitunter degenerativ verändert, was sich in Vacuolenbildung und schlechter Kernfärbung dokumentiert.

Während die eosinophilen Zellen für gewöhnlich in ihrem Verhalten von der Norm nicht abweichen, hören wir in letzter Zeit, bei einigen Fällen von einer Vermehrung dieser Zellart. A. Meyer fand einmal als einzige Vertreter der leukocytären Reihe nur eos. Zellen in einer Gesamtzahl von 264.

Jakobowitz, Rotter und Zikowsky zitieren weiterhin Fälle, mit abs. u. rel. Eosinophilie. Ein anderer Patient von Meyer hatte im mm^3 3400 Gesamtleukoc., 9% neutrophile und 15% (abs. 510) eosin. Zellen. Es handelte sich um einen mit 15 Sa. Spritzen behandelten Luiker. In Hinweis auf solche Befunde glauben Bock und Wiede aus der Verbindung aller beim Zustandekommen der Agr. mitspielenden Komponenten einen allergischen Faktor herausschälen zu können (wenigstens bei

symptomatischer Agr.). Hueber meint, daß die Eos. viel weniger empfindlich gegen toxische Schäden sind, und findet diese Anschauung auch dadurch unterstützt, daß in Heilungsfällen von Agr. bei der Regeneration des Blutbildes die eos. Zellen sehr frühzeitig wieder im strömenden Blut auftauchen. Uebereinstimmende Angaben stehen noch aus, sodaß wir über die eos. Zellen noch kein abschließendes Urteil bilden können, jedenfalls finde ich bei zahlreichen Autoren Berichte über gänzliches Fehlen der Eos.

Vorstufen der granul. Leuk. werden bei der Agr. im strömenden Blut angetroffen. Christof und Ulrichs sahen Myelocyten, Zikowsky in einem letal endenden Fall Promyelocyten. Das Vorhandensein von Myeloblasten wurde in letzter Zeit einwandfrei beobachtet u. A. auch von v. Domarus und Kathan. Friedemann verneint deren Vorkommen bei Agr.

Die Heilung der Agr. äußert sich im Blutbild durch einen Leukoc. Anstieg. Es kann natürlich eine vorübergehende Besserung sein, vielleicht auch eine Reaktion auf therapeutische Versuche hin. Man muß trotz wiederhergestellten normalen Blutbefundes mit einem Rezidiv rechnen, daher sind Blutbildkontrollen unerläßlich. Der Weg zum normalen Blutbild führte in einigen Fällen über eine Leukocytose, ja einmal erlebte man im Anschluß an eine Agr. eine akute Leukämie.

In wie weit prognostische Schlüsse aus dem Blutbefund einer Agr. gezogen werden dürften, s. weiter unten.

B) Lymphocyten.

Neben den granulierten weißen Zellen sollen auch die Lym. vermindert sein. Hueber, Bock und Wiede, Stern und Hartmann, ferner Fuld machen auf diese Erscheinung aufmerksam und Zikowsky wies dieses auch in 14 seiner Fälle nach. Typisch für alle Agr.-Fälle ist dies aber keineswegs und unter Hueber's Fällen zeigen 15 normale oder leicht erhöhte absolute Lym.-Werte. Unter 30 von mir untersuchten Fällen waren 8 von normaler Lym.-Anzahl. Bei fehlenden Neutro. besteht natürlich stets eine relative Lymphocytose. Bickel vermutet, daß diese auf innersekretorischem Weg durch den Wegfall der Leukoc. entsteht.

Sind die Lym. absolut vermindert, so liegt der Gedanke an eine toxische Fernwirkung auf den lymphat. Apparat nahe.

Brocher äußert sich zum Verhalten der Lymph. dahin, daß in einem Organismus, dem die Gran. mit ihrer antiinfektiösen Wirkung fehlen, die Lym. an deren Stelle treten, die aber nur verhältnismäßig geringe antitoxische und antiinfektiöse Tätigkeit entfalten können.

Brogsitter fand bei Bantz (36jährige Frau mit 6300 Gesamtleuko., davon 90% Ly., bei einem 4jährigen Knaben 6700

Gesamtleuko. bei 0% Gran.), Stettner und Stursberg Schwund der gran. Elemente, dabei aber eine ausgesprochene abs. Lymphocytose. Die genannten Autoren verfolgten im weiteren Verlauf der Erkrankung das Blutbild und konstatierten ein Absinken der Gesamtzahlen, somit auch der Lymphocyten. Der Zusammenhang ist leicht verständlich, dieses Minus von antiinfektiöser Wirkung suchen die Lym. in gewissem Sinn auszugleichen durch Ausschwemmen einer größeren Anzahl.

Daß die Lym. überhaupt antitox. Fähigkeiten haben, hat Bartels durch Untersuchungen bestätigt.

Brogsitter und v. Kress denken sich folgenden lymphocytären Zusammenhang:

Im Kampf mit der schädlichen Einwirkung erlahmt der myeloische Apparat. Vicariierend tritt die lymphat. Abwehr in erhöhte Tätigkeit, kann aber nur geringen Widerstand aufbringen und versagt sehr bald. Wie die Fälle von Bantz zeigen, unterliegen die Lym.-Werte ebenso wie die Neutro. im Verlauf der Agr. einem Wechsel, meist im Sinne einer ständigen zahlenmäßigen Abnahme. Man kann also bei Agr. nicht schlechthin von einer Lymphopenie sprechen. Maßgebend ist der Zeitpunkt der Blutuntersuchung. Ist die Krankheit einmal fortgeschritten, dann trifft man eine verminderte Ausschwemmung der Lym.

Nach verschiedenen Erfahrungen sind alle jene Fälle von Leuko.-Schwund prognostisch günstig, die gleichzeitig mit einer Reizung des lymphat. Gewebes und vermehrter Lym.-Zahl einhergehen, oder wenigstens normale abs. Lym.-Zahlen im mm^3 enthalten. Hierher gehört das von Glanzmann benannte (zitiert in Brogsitter) „kritische Dreitagefieber" der kleinen Kinder, (Exanthema subitum). Die weißen Blutzellen bestehen bei dieser ziemlich harmlosen Krankheit überwiegend aus Lym., die Gesamtleuko.-Werte gehen dabei nie unter 3000 herab, die abs. Lym.-Zahlen entsprechen meist einer leichten Lymphocytose.

Denken wir uns den auf das lymphat. System ausgeübten Reiz so abgestimmt, daß mit einer erheblichen Lymphocytose geantwortet wird, so haben wir das Bild der „lymphat. Reaktion", bei welcher die Lym. bis auf 20 000 ansteigen können und die eNutro. vielfach wie bei der Agr. auf ganz niedere Werte herabgedrückt werden. Glanzmann zählt das Dreitagefieber mehr zur lymphat. Reaktion als zur Agr., man kann hier geteilter Meinung sein. Die Uebergänge sind so fließend, und die lymphat. Reaktion von der Agr. als etwas prinzipiell verschiedenes abzutrennen, scheint mir nicht überzeugend.

Die Lym. lassen bei Agr. in ihrem strukturellen Aufbau oft Veränderungen erkennen. Bock und Wiede bezeichnen solche als „toxische Lym." und finden sie nur in den Fällen der sogen. genuinen Schultz'schen Agr., die mit lym. Verminde-

rung einhergingen. Sie zeigen Kern- und Plasmaschäden, es ist aber anzunehmen, daß diese erst peripher entstanden sind.

Von vielen Untersuchern werden im Blutausstrich Zellen gefunden, die sich in eine uns geläufige Zellkategorie schwer einreihen lassen. Es handelt sich um ungranulierte Formen mit homogenem, nicht gelapptem Kern, die als „lymphoid" bezeichnet werden und meist als Lym. gebucht wurden. Wie weiter oben schon ausgeführt, handelt es sich vielfach dabei um Oxydase + Zellen, in einem Fall von Domarus waren es Myeloblasten.

C) Monocyten.

Uebereinstimmende Berichte in der Literatur finden wir über die Mono. Sie sind vorwiegend vermehrt, manchmal ganz beträchtlich. Hueber findet als höchste Zahl 42%, Brocher bei 1600 Gesamtleuko. mit 33% Segmentkernigen, 49% Mono. Die Steigerung der Mono. ist wahrscheinlich eine Reaktion auf einen infektiösen Reiz hin. Hierher gehören die Anginen mit monocytärer Reaktion, welche neuerdings als Abarten von Plaut-Vincent angesehen werden. Die bei Agr. angetroffenen Mono. zeigen gegenüber den uns sonst geläufigen Formen leichte morphol. Abweichungen. Wir haben es besonders mit jugendlichen Mono. zu tun, deren Kern eine feinere netzartigere Struktur besitzt, ein Teil der Kerne ist gelappt. Benatt und Pfeuffer hatten große Schwierigkeiten, um festzustellen, ob es sich bei den in ihrem Fall vorgefundenen Zellen um Mono- oder Lymphocyten handelte.

D) Thrombocyten.

Einzelheiten hierüber haben wir schon im Kapitel „hämorrh. Diathese" besprochen. Brogsitter und v. Kress finden häufig niedere Thrombo.-Werte und keine hämorrh. D. Schultz verlangt für seine genuine Agr. normale Thrombo.-Zahlen und daher nach seiner Meinung keine hämorrh. D. Daß Thrombo.-Mangel keine Hautblutungen nach sich ziehen muß, scheint erwiesen. In sehr vielen Agr.-Fällen fehlen zahlenmäßige Angaben über die Blutplättchen, vielfach begnügen sich die Untersucher mit der Bemerkung: „Thrombocyten reichlich vorhanden". Es entsteht nun die Frage: ist die Schultz'sche Agr. mit normalen Thrombo.-Zahlen und fehlender hämorrh. D. abzugrenzen von einer „thrombopenischen Agr. (nach Bock und Wiede) o h n e hämorrh. D.? Schließlich wäre auch noch eine thrombopenische Agr. m i t hämorrh. D. möglich und ist auch schon gefunden worden. Letzten Endes wissen wir nicht, wieviel solche sogenannte thrombopenischen Agr. hinter all den als echte Agr. veröffentlichten Fällen mit der Angabe

„Thrombo. reichlich“ stehen. Viel naheliegender scheint doch die Annahme, daß die hämorrh. D. und die Thrombo.-Zahlen garnicht diese Bedeutung haben und Varianten in diesen Befunden wahrscheinlich auch ohne weiteres aus der gleichen Noxe entstehen können. Ein besonderes Verhalten der Thromboc. sah Spengler bei einem 3 Monate alten Säugling. Die Zahl der Thrombo. stieg, als in diesem Fall Heilung eintrat, von 280 000 auf höhere Werte, die Blutplättchen waren auffallend groß. Es war übrigens dies der einzige Fall, wo mit Einsetzen der Besserung kernhaltige rote Blutkörperchen auftraten.

Das rote Blutbild bei Agr.

Die ersten Angaben über das Verhalten des erythropoetischen Apparates stammen von Leon. Später wies auch Schultz nach, daß das rote Blutbild bei der echten Agr. kein Abweichen von der Norm zeigt. Höhere Grade von Anämie in Fällen, die sonst mit dem von Schultz geforderten Symptom korrespondieren, lehnt der Verfasser grundsätzlich ab, denn es soll sich ja um eine primäre und elektive Schädigung des Granulo.-Apparates handeln. Zahlenmäßige Angaben über die zulässigen Hämoglobin- und Erythrocytenwerte finden wir im Schrifttum nicht. Wir haben daher wenig Anhaltspunkte, inwieweit die als „echte Agr.“ veröffentlichten Fälle auch tatsächlich in diesem Punkt den Schultz'schen Forderungen entsprechen, wenn zahlenmäßige Angaben über Hämoglobin- und Erythrocytenwerte gänzlich fehlen. Würde man alle Fälle mit diesbezüglich fehlenden oder ungenauen Angaben eliminieren, so käme tatsächlich nur eine sehr kleine Anzahl von solchen echten Schultz'schen Agr. heraus. Dies trifft auch zu, wenn man bei genauen Angaben einen sehr strengen Maßstab in jedem Fall anlegen würde.

Bantz hat eine jugendliche Agr. vorgestellt mit allen typischen Erscheinungen, dabei aber eine Anämie von 35% H. B. und 3,9 Mill. Roten, nebenbei noch kleinen Hautblutungen. Trotzdem anerkannte Schultz den Fall als typisch, mit der Begründung, daß es sich um längeres Krankenlager und verminderte Nahrungsaufnahme gehandelt hat.

Brogsitter brachte nun eine Uebersicht über Fälle, die nur durch Anämie von der Schultz'schen Agr. abweichen. Es stellte sich heraus, daß diese alle einen viel langsameren Krankheitsverlauf zeigten als jene Beispiele, die zu keiner Anämie führten. Der Autor beweist, daß die echten Schultz'schen Agr.-Fälle wegen der kurzen Krankheitsdauer zu einer Anämie sich garnicht entwickeln konnten. Protrahiert verlaufende Fälle führen meist zu einer Blutarmut, brauchen dies aber nicht immer unbedingt, genau so wie das umgekehrte nicht stets

zutreffen muß. Chronisch wirkende konsumierende Vorkrankheiten machen eine im Verlauf der Agr. einsetzende Anämie verständlich.

Langsam verlaufende Agr. o h n e Anämie führt Schäfer und Ottenheimer an (zit. nach Brogsitter). Unklar bleibt, ob die Anämie bedingt ist durch Hämolyse, Lähmung der Blutbildung, oder gestörten Ausschwemmungsmechanismus. Zadek, Mozer, Roch und Brogsitter machen das Knochenmark dafür verantwortlich.

Aus der Durchsicht des Schrifttums ersieht man, daß sehr viele Autoren unter dem Titel „Agr." Fälle veröffentlicht haben, die in Bezug auf das rote Blutbild von den Schultz'schen Forderungen mehr oder weniger abweichen. Bei Landsberg und Brocher treffen wir sogar erhebliche Grade von Anämie und wir haben niemals das Empfinden, daß diese aus dem Rahmen der Agr. fallen. Letzterer Autor hebt besonders hervor, daß es selten schwere Agr. gibt, welche außer Leuko.-Schwund keine Veränderungen am übrigen Blutbild erkennen lassen.

Leuchtenberger reiht alle Agr., die mit Anämie einhergehen, in eine Unterabteilung „komplizierte Agr." ein.

Die meisten Forscher sehen in der Agr. doch nur die Folgen einer Sepsis, einer hypervirulenten Infektion mit konsekutiver Knochenmarkslähmung und für diese Auffassung spielt letzten Endes bestehende oder nicht bestehende Anämie keine wesentliche Rolle. Bei Hueber finden wir unter 75 typischen Agr. eine einzige Anämie von 2,5 Mill. Roten.

Frühformen der roten B.K. konnte ich in einem einzigen Fall beobachten. Dagegen fiel Brocher starke Basophilgranulierung auf bei vielen seiner angegebenen durch chronische Benzoleinwirkung entstandenen Agr. Das rote Blutbild war sonst völlig unverändert. Selling, gestützt auf seine Tierexperimente mit künstlich durch Benzol hervorgerufenen Agr., deutet diesen Befund als eine Reizphase der roten B.K., die einer Lähmungsphase vorausgeht. Daß diese letztere einzutreten pflegt, zeigen die schweren Fälle von weit fortgeschrittener Benzolvergiftung, die in ihren Blutbefunden meist der Frank'schen Aleukie völlig gleicht. Auch bei den Leukocyten sah Selling eine derartige Reizphase mit Leukocytose der eigentlichen Agr. vorausgehen. Bei Brocher waren also die Leukoc. schon am Abnehmen begriffen, während die Erythroc. noch in ihrer Reizphase angetroffen wurden.

Welche Rolle die Anämie bei der Agr. spielt, zeigt Franke's Fall einer rezidivierenden Agr. Während im ersten Schub eine ziemliche Anämie festzustellen war, verlief die zweite ohne irgendeine Veränderung im roten Blutbild.

Sonstige Abweichungen an den roten B.K. fanden sich nur in wenigen Berichten, so sah Landsberg u. Lasch einmal

Anisocytose, Polychromasie und mehrmals Poikylocytose, Spengler beschrieb eine hypochrome Anämie.

Blutungszeiten und Gerinnung verhielten sich meist normal, die Angaben über die Senkungsgeschwindigkeiten wechseln.

Franke und ähnlich Nipperdey fassen ihre Ansicht über das Verhalten des roten Blutbildes dahin zusammen, daß „Anämie" kaum als spezifisch für Agr. anzusehen ist, sondern nur als Begleiterscheinung der schweren septischen Schädigung zu werten ist.

Lymphdrüsen.

Im Anschluß an die Rachenveränderungen treten auch Erscheinungen an den regionären L.Dr. auf, vorwiegend sind es die submentalen und submaxillaren Drüsen, die einseitig oder doppelseitig stark geschwollen sind, auf Druck oder auch spontan Schmerzen verursachen. Ungeachtet hochgradigster Rachenulcerationen können die regionären Drüsen völlig reaktionslos sein. In einem Fall gingen sogar die Drüsenschwellungen zurück, trotzdem die Rachenzerstörungen weiterschritten.

Generalisierte L.Dr.-Schwellung konnte ich nur aus einer Krankengeschichte entnehmen. Bei einem Säugling waren die Nackendrüsen verdickt und schmerzhaft, bei einem weiteren Patienten bestand ein Unterschenkelgeschwür mit Leistendrüsenschwellung. Axillardrüsenveränderungen werden häufiger angegeben.

Prozesse an Drüsen, die erst bei der Sektion zutage treten — s. unter Pathologie —.

Die erkrankten L.Dr. sind mäßig derb, schmerzhaft, daneben kommen auch völlig indolente Drüsen vor. Mit Einsetzen der Heilung verschwinden die Rachenveränderungen und die Drüsenschwellungen gehen zurück.

In zwei Fällen konnte ich eine völlige Erweichung und Spontaneröffnung von L.Dr. finden. Beidemal ging die Agr. in Heilung aus. Es ist dieses vielleicht prognostisch verwertbar, denn jedesmal ist die Einschmelzung Hand in Hand mit Leuko.-Anstieg verbunden gewesen.

Bakterielle Befunde bei der Agr.

In allen größeren Arbeiten finden wir Zusammenstellungen über Bakterienuntersuchungen des Blutes. Der Einfachheit halber bringe ich schon jetzt auch die bakteriellen Befunde im Leichenblut und in den Organen, werde aber auf einzelne Punkte noch an entsprechenden Stellen zurückkommen.

Schultz machte in seinen ersten Beobachtungen die Wahrnehmung, daß die Bakterienbefunde im Blut in vivo, und post mortem, sowie in Organen, die nach der Sektion bakteriologisch untersucht wurden, nicht einheitlicher Art sind.

Brogsitter konnte bis 1930 etwa 30 Fälle zusammenstellen, bei welchen im Lebendblut Bakterien gefunden wurden. Diesen gegenüber stehen die weitaus meisten Beobachtungen mit negativen Resultaten. Schon aus diesem Grunde wird von vielen Autoren die infektiöse Ätiologie der Agr. abgelehnt und ein etwa positiver Bakterienbefund als sekundäre Bakteriämie angesehen. Da bei Sepsis stets sehr viele Blutuntersuchungen notwendig sind und meist erst nach vielen negativen Erfolgen Bakterien im Blut gefunden werden, andererseits bei den Agr.-Fällen aus dem Schrifttum meist nur von einmaligen Untersuchungen die Rede ist, können nicht die negativen Resultate maßgebend sein, sondern letzten Endes doch nur die positiven.

Wir können also niemals sagen, daß das Blut in den Fällen, wo keine Bakterien gefunden wurden, wirklich steril war. Wie später noch ausführlich beschrieben ist, ist der Zeitpunkt der Blutuntersuchung maßgebend für das Resultat. Brocher fand bei seinen drei Erkrankten jedesmal Bakteriämie.

In vielen Fällen von Agr. wurden sowohl im Lebendblut, wie postmortal keine Bakterien gefunden. Ein andermal zeitigten kurz vor dem Tode oder postmortale Blutuntersuchungen positive Resultate. Zikowsky fand einmal von Anfang an Strept. mucosus im Blut, dieser Fall ging in Heilung aus. Durch die Sektion konnten vielfach in Milz, Knochenmark, manchmal auch in anderen Organen Bakterien nachgewiesen werden, wo niemals bei Lebzeiten welche gefunden wurden. Postmortale Bakterieninvasion kann man mit Sicherheit ausschalten und so muß man wohl auf eine vorausgegangene Bakteriämie schließen. Einmal war die erste Blutuntersuchung positiv, alle späteren waren ergebnislos.

Aus der jüngsten Literatur fand ich folgende Bakterienbefunde: in 13 Fällen war überhaupt nichts erwähnt über bakteriologische Blutuntersuchungen,

in 8 Fällen in vivo keine Bakterien,
in 1 Fall anfangs keine Bakterien, später Koli,
in mehreren Fällen Staphylo- oder Streptok., mit hämol. Wirkung, auch Gram + Diplokokken,
in 2 Fällen Pneumokokken,
in 1 Fall Paratyphus B,
in 1 Fall Bakt. acidi lactici,
in 1 Fall Staphylok. aureus (später wurde nichts mehr gefunden),
in 1 Fall Strept. mucosus
in 1 Fall Dipplok. lanceolatus pneumoniae,
in 2 Fällen Streptok. pyocyan hämol.

Eine besondere Beachtung verdient ein Fall von Idelsohn u. Ugriumow. Bei hochgradiger Leuko- und Lymphopenie wurden im Blutstropfen Plasmodien der malaria quartana gefunden.

Die ätiologische Bedeutung der krankmachenden Keime, die oben beschrieben wurden, ist weiter unten noch zu besprechen.

Aus klinischen Erfahrungen heraus wissen wir, daß viele der bei Agr. gefundenen Bakterien sonst von dieser völlig verschiedene Bilder hervorrufen. Daß eine bestimmte Art von Erregern in hervorragendem Maße in Begleitung von Agr. auftritt, scheint aus den Zusammenstellungen des Schrifttums nicht hervorzugehen.

Bakterielle Befunde an den nekrotischen Stellen der Haut und des Rachens entbehren einer Einheitlichkeit. In den Rachenabstrichen werden Staphylo- und Streptok. gefunden, Pneumobazillen und Spirillen. Das Vorkommen von Di.-Bazillen ist nicht so selten wie meist angegeben. Bei Farmakidis finden wir 7 Di.-Kinder mit Agr. Seltener sind Plaut Vincent'sche fusiforme Bazillen. Aus den Efflorescenzen der äußeren Haut werden meist unspezifische Staphylo- und Streptok. gezüchtet.

Was die bakteriologischen Blutbefunde anbelangt, so haben wir also ähnliche Ergebnisse wie bei der gewöhnlichen Sepsis. Auch bei Aleukie, bei aplastischer Anämie und bei lym. Reaktion konnten in zahlreichen Fällen Bakterien gefunden werden.

Verhalten der Atmungsorgane.

Inwieweit durch die Veränderung des Rachens und am Kehlkopf die Atmung erschwert sein kann, haben wir bereits erwähnt.

Erscheinungen von Seiten der Lunge sind bei Agr. wechselnd vorhanden und in keiner Weise charakteristisch für diese Erkrankung, wir können sie zu den Komplikationen zählen. Sie treten meist kurze Zeit ante exit. auf, fehlen aber mitunter vollständig. Vorwiegend handelt es sich um Bronchitiden und Bronchopneumonien, die sich auskultatorisch feststellen lassen, durch Rasseln über einer oder beiden Lungen, sowie umschriebenere kleinere Dämpfungsbezirke. Trockene und feuchte Pleuritiden mit ihren klinischen Erscheinungen sind nicht allzu selten. Bei einem Agr.-Fall bestand einmal ein Stauungskatarrh infolge eines Herzfehlers, ein andermal trat ante exit. doppelseitige Pneumonie auf. Ein Fall von Agr. bei schon länger bestandenem Asthma interessiert deshalb, weil der Grad der asthmatischen Beschwerden parallel verlief mit dem Steigen und Fallen der Leukoc.

Herz und Kreislauf.

Gegen Ende der Erkrankung wird meist eine Beteiligung des Herzens kaum vermißt. Nachdem es sich um eine schwere Infektion und Intoxikation hierbei handelt, liegt es im Wesen der Erkrankung, daß das Herz meist stark beschädigt wird. Oft treten zwar die Herzerscheinungen gegenüber den anderen schweren subjektiven Beschwerden stark in den Hintergrund. Der Tod bei Agr. tritt infolge der Herzaffektion ein.

Die Beteiligung des Herzens dokumentiert sich im Auftreten von Geräuschen im Verlaufe der Krankheit. Wird das Herz insuffizient, so beobachtet man Akzentuation des zweiten Pulmonaltones. Oefters konnte eine Perikarditis sicca beobachtet werden, mehrere Male eine Endokarditis. Schultz trennt allerdings letztere Fälle als symptomatische Agr. von der eigentlichen genuinen Form ab. Viele Autoren sind aber der Ansicht, daß eine engste ätiologische Beziehung zwischen der Agr. und der Endokarditis bestehen kann.

In der Mehrzahl der Fälle ist der Blutdruck gesenkt, eine Folge des Fieberzustandes, der Puls meist weich und rasch.

Fuld erwähnt, daß von manchen Autoren auf die Hypotonie in Verbindung mit Agr. aufmerksam gemacht wird. Genauere Angaben fehlen noch hierüber, es sind auch Fälle mit Hypertonie bekannt.

Milz (s. unter Pathologie).

Nierenerscheinungen.

Störungen in der Funktion des Harnapparates bei Agr. sind erwiesen durch die pathologischen Harnbefunde. Es handelt sich um rein infektiös-toxische Nierenschädigung. Albumen wird fast stets in wechselnden Mengen durch den Harn ausgeschieden.

Im Sediment kommen alle Arten von Harncylindern vor, Erythrocyten, Leukoc., letztere vielfach nur in Form von Rundzellen. Die Aldehydprobe ist meist schon in der Kälte positiv, Urobilinogen wird also vermehrt in den Harn abgegeben als Zeichen der Leberschädigung. In Fällen von starkem Ikterus ist die Bilirubin Probe positiv, in einem Fall war positive Diazoreaktion.

Cystitis als häufige Begleiterscheinung sei nebenbei erwähnt. Bisher nur einmal bekannt ist der Fall einer autoptisch festgestellten Blasennekrose.

Knochen.

Schmerzhaftigkeit beim Beklopfen der Knochen wurde einigemal gefunden, einmal war es das Brustbein, sonst die

Unterschenkelknochen. Gelenkbeschwerden gehen meist der Agr. voraus, entweder nach Art der deformierenden Arthritis oder auch echten Gelenkrheumatismus. Daß die Neigung zu Nekrosen sich auch am Knochen äußern kann, zeigen 2 Fälle von Kiefernekrosen intra vitam. Zikowsky findet bei einem Erkrankten eine Osteomyelitis.

Augenveränderungen.

Nekrotisierende Konjunktivitis, sowie Lidnekrose und -Gangrän wurden als Seltenheiten veröffentlicht. Der Augenhintergrund ist von Schultz stets als intakt gefunden und angegeben worden, niemals findet er Blutungen. Bei O. Franke finden wir einmal milchig weiße, fleckenförmige Verfärbungen des Augenhintergrundes.

Magendarmtraktus.

Die subjektiven Magendarmbeschwerden sind gering. Sie stehen oft in starkem Gegensatz zu den bei der Sektion angetroffenen Befunden. Ueber die über den ganzen Verdauungsapparat ausgedehnten Nekrosen und Ulcerationen wird im Abschnitt Pathologie noch die Rede sein. Ueber Erbrechen bei Agr. ist sehr wenig bekannt, Diarrhoeen sind einige Male beschrieben worden.

Genitalapparat.

Nekrosen ähnlich denen der übrigen Haut kommen an der Vulva vor. Edith Peritz beobachtete bei einer Patientin multiple weiße schmierige Ulcerationen an der Vulva. Ulcera der Vagina sind häufig, K. Otto beschrieb einen Fall eigener Beobachtung: bei einer Patientin bestand ein etwa Zweimarkstück großes Ulcus mit Di.-ähnlichem Belag an der Hinterwand der Scheide.

Leber und Gallenblase.

Bickel gibt an, daß man in $^1/_3$ aller Fälle Leberveränderungen antrifft. Einzelheiten lassen sich natürlich nur durch die Sektion feststellen. In vivo fehlen Hinweise auf eine Leberbeteiligung oft gänzlich. Eine palpatorisch oder percutorisch vergrößerte Leber läßt wohl auf eine Miterkrankung schließen, namentlich wenn diese Vergrößerung erst im Laufe der Beobachtung sich einstellt. Die Lebergegend kann dabei auf Druck schmerzhaft sein. Inwieweit sich eine Leberaffektion bei Agr. durch Ikterus dokumentiert, wurde schon besprochen. Die Leberschädigung ist dabei die gleiche wie bei allen schweren septischen Prozessen.

Zu den Seltenheiten gehört ein Fall, der unter dem Bild einer chronischen Cholecystitis verlief.

Verlauf und Verlaufseigentümlichkeiten der Agr.

Wenn man den Verlauf der einfachen unkomplizierten Agr. grob skizziert, so folgt für gewöhnlich auf eine längere oder kürzere Zeit vorausgehende Krankheit infektiöser Art, ein meist beschwerdefreies Intervall, anschließend eine Latenzperiode mit leichten allgemeinen Beschwerden (wird auch manchmal vermißt) und schließlich akut einsetzend die stürmischen Erscheinungen der Agr., welchen in den meisten Fällen der Tod folgt. Nur wenige Erkrankungen gehen in Heilung über. Rosenthal teilt den Verlauf der Agr. in verschiedene Phasen ein: 1. Phase der lokalen Symptome, 2. Phase der ulcerierenden Zustände des Waldeyer'schen Schlundringes, 3. die Phase der septischen Symptome, 4. Stadium der tiefen Leukopenie, 5. die Hypoplasie des Knochenmarks. Bei Beobachtung vieler Fälle findet man aber nicht stets diese Reihenfolge eingehalten.

Abweichend von dem meist üblichen Verlauf kennt man jetzt auch rezidivierende Agr. Kommerell verfolgte einen Fall aus eigener Beobachtung, bei dem zwei ganz akute Schübe durch ein zwei Monate langes Intervall völligen Wohlbefindens getrennt waren. Jeder einzelnen Attacke ging eine Latenzperiode voraus. Nach dem zweiten Schube erfolgte der Exitus. In der Zwischenzeit war das Blutbild stets normal. Auch Bickel sind mehrfache Remissionen bei Agr. bekannt. Besserungen im Blutbild an den Rachenveränderungen und im Allgemeinbefinden durch eine eingeschlagene Therapie sind sehr oft festzustellen, leider meist nur vorübergehender Art. Moore und Wieder erlebten nach zwei Jahren ein tödliches Rezidiv, Gundrun und Schäfer schildern mehrfach rezidivierende Agr.

Unter Brocher's Beobachtung wiederholte sich eine glücklich überstandene Agr. auf eine kurz nach der Genesung vorgenommene Nasenoperation hin, um schließlich tödlich zu enden. Fuld beobachtete in drei Fällen ein Rezidiv. Daraus geht hervor, wie vorsichtig man bei der Stellung der Prognose sein muß.

Dauer der Erkrankung.

Hueber brachte eine ausführliche Tabelle über die Krankheitsdauer seiner Fälle. Es geht daraus hervor, daß ganz foudroyante Fälle schon nach wenigen Tagen zugrunde gehen, fünf Fälle Hueber's dauerten nur 2 bis 3 Tage. Die Höchstzahl der Sterbefälle findet er nach 4 Tagen, als längste Krankheitsdauer gibt er 7 Wochen an. Im Durchschnitt kann man wohl sagen, daß die meisten Erkrankten nach 7 Tagen sterben. Der Autor sieht allein darin schon einen Beweis, daß es sich bei Agr. nicht um eine Blutkrankheit handeln kann, denn nur

wenige Fälle erstrecken sich auf länger als einige Wochen. In jüngster Zeit konnten Fälle verfolgt werden, deren akutes Stadium nach 1—1½ Tagen zum Tode führte. 1½—2 Monate war im allgemeinen bei der Durchsicht der Literatur die längste Krankheitsdauer.

Prognose.

Uebereinstimmend wird die Agr. als prognostisch ungünstig bezeichnet. Hueber konnte in der bis 1929 erschienenen Literatur nur 16 Heilungsfälle finden. Wenn er also mit einer Sterbeziffer von 80 Prozent rechnet, so ist dieses im Vergleich mit anderen Autoren eine verhältnismäßig günstige Statistik. In seinen ersten Arbeiten gibt Schultz eine abs. infauste Prognose an, mußte diese Ansicht aber doch bald revidieren und verfügt heute über vier geheilte Fälle. Zikowsky sah unter seinen 26 an Agr. erkrankten Patienten drei Fälle von Dauerheilung, somit also nur 11 Prozent. Auch Spengler vertritt die Anschauung, daß nur ein sehr kleiner Teil in Heilung übergeht und bei der Stellung der Prognose soll man doppelt vorsichtig sein, denn trotz scheinbarer Heilung können noch nach längerer Zeit Rezidive mit tödlichem Ausgang erfolgen. Demgegenüber steht außer jedem Zweifel, daß auch Spontanheilungen vorkommen können und wurden u. A. von v. Domarus, Spengler und Rupilius beobachtet (letzterer sah es bei einem drei Monate alten Säugling und bei einer 28jährigen Frau). Man darf wohl annehmen, daß Agr. bei kleinen Kindern an und für sich viel häufiger ist als man denkt — es fehlt hier nur an den nötigen Untersuchungen — da aber das kindliche Knochenmark noch viel reaktionsfähiger ist, tritt sie nicht so augenfällig in Erscheinung. Farmakidis erzielte bei 7 Kindern, die im Verlauf einer Di. ein agranulocytäres Bild zeigten, 6 Heilungen. (Schultz rechnet allerdings solche Fälle zur symptomatischen Agr.)

Zikowsky stellt dann eine günstige Prognose, wenn die Kranken frühzeitig der Behandlung zugeführt werden, in fortgeschrittenen Fällen soll die Therapie machtlos sein. Für besonders ungünstig hält er es, wenn im strömenden Blut keinerlei granulierte Zellformen mehr zu finden sind. Unter seinen zahlreichen Beobachtungen trat nur da noch Heilung ein, wo die Leukocyten wenigstens in geringer Anzahl noch vertreten waren. Hier soll die Therapie jedesmal von Erfolg gewesen sein, was sich in einem kurz nach der eingeleiteten Behandlung aufgetretenen Leukoc. Anstieg äußerte. Ueberhaupt sollen alle Erkrankungen, welche auf die Therapie hin mit einem Leukoc.-Anstieg reagieren, günstiger zu nennen sein. Nach Brocher ist die Prognose umso ernster, je niederer die abs. Leuko- und vor allem auch Lymphocytenzahlen sind, denn be-

sonders in letzteren spiegeln sich am besten die noch vorhandenen Reste von Abwehrmöglichkeiten. Der Autor sagt aber, daß Zahlen nicht von Ausschlag sind, denn in verhältnismäßig hohen Leukoc.-Werten kann oft viel weniger Abwehrkraft liegen, als vielleicht in einer geringeren Anzahl. Glanzmann hat beim Studium des sogen. exanthema subitum die Erfahrung gemacht, daß Infektionen mit Schwund der Granuloc.-Zahlen dann prognostisch günstiger liegen, wenn ein Unversehrtbleiben oder auch eine Reizung der lymphatischen Zeilen zu beobachten ist.

Nach Fuld geht es nicht an, die Prognose nach den Leukoc.-Zahlen zu bewerten. Er sah Patienten sterben mit hohen Zahlenwerten, während andere mit ganz niederen Zahlen oder völligem Schwund in Heilung übergingen. Von 33 Erkrankten genasen 6, die mindestens einmal einen völlig negativen Ausstrich aufwiesen.

Viele Autoren sehen eine günstige Prognose im Vorhandensein von jugendlichen Granuloc.-Formen. Zweifellos läßt sich darin noch die Spur einer regeneratorischen Tätigkeit des Knochenmarks erkennen. Während Friedemann das Vorkommen von Myeloblasten im strömenden Blut bei Agr. völlig verneint, wurden sie bei v. Domarus in einem in Heilung übergegangenen Fall während der ganzen Erkrankung hindurch gefunden. Daß dies aber nicht jedesmal zutrifft, zeigen die vielen tödlichen Fälle mit positiven Myeloblasten. Bei Spengler's Fall von Spontanheilung waren zur Zeit der niedersten Leukoc.-Zahlen schon Jugendformen der granulierten Elemente zu finden. Ich konnte dieses auch bei Christof sehen, wo unter 200 Gesamtleukoc. nur 2 Myeloc. als alleinige granulierte Vertreter gefunden wurden. Der Fall ging in Heilung aus. Christof legt besonders den eosinoph. Zellen eine günstige Bedeutung bei, wenn sie leicht vermehrt vorhanden sind. Es wird dies meist abgelehnt. Auffallend viele Fälle gingen in Heilung aus, bei denen die Rachenveränderungen und nekr. Prozesse nur ganz gering angedeutet waren.

Pathologische Anatomie.

Zum Studium der Pathologie der Agr. steht uns reichliches Material zur Verfügung.

Pathologie der Nekrosen: Die bei Agr. in hohem Maß ausgeprägte Nekrosetendenz zeigt sich nicht nur an äußerlich sichtbaren Körperstellen, wie sie früher schon morphologisch beschrieben wurden, sondern auch an allen möglichen inneren Organen. Eine gewisse Einheitlichkeit ist bei all diesen Nekrosen zu beobachten. Auffallend ist die fehlende entzündliche Reaktion der Umgebung. Es fehlt jegliche leucocytäre Infiltration entweder vollständig oder fast vollständig; ist eine solche vorhanden, so handelt es sich meist um Rundzellen. Bakterienbefunde innerhalb dieser Nekrosen sind sehr häufig. Die Mikroorganismen sind oft in unglaublich dichten Schichten im Gewebe gelagert. Die nekrotischen Parteien sind gegen die Umgebung scharf abgesetzt, benachbarte Gefäße sind thrombosiert. Die Organnekrosen, welche jetzt zu beschreiben sind, sind auf bakterielle Einwirkung hin entstanden, vorwiegend wohl durch Verschleppung von Keimen auf dem Weg über die Körpersäfte. Da eine zelluläre Gegenreaktion von Seiten des Organismus fehlt, können sich die Keime in ungeahnten Mengen vermehren und ihre schädliche Wirkung auf das Gewebe ausüben, was sich als Nekrosen dokumentiert.

Innere Blutungen: Blutungen in den inneren Organen fehlen in den wenigsten Fällen von Agr. Hueber brachte eine Zusammenstellung über die Lokalisation dieser Blutungen. Meist treten sie an den serösen Höhlen auf, im und unter dem Epikard, in und unter der Pleura, in den Schleimhäuten, ausgedehnte Blutungen in das Gehirn und seine Häute wurden des öfteren beschrieben. Es ist auffallend, daß trotz zahlreicher innerer Blutungen eine hämorrh. Diathese der äußeren Haut fehlen kann. Aus diesem Grund wird von den meisten Autoren angenommen, daß die Ursache der inneren Blutungen eine gänzlich andere ist, als die der hämorrh. Diathese, die ja nach unserer Auffassung auch bei der Agr. vorkommen kann. Man darf jedenfalls annehmen, daß in den sicher nicht sehr häufigen Fällen von Agr., bei denen innere und äußere Blutungen zu beobachten waren, beide Male die gleiche Ursache zugrunde lag. Wie die zahlreichen mikroskopischen Untersuchungen beweisen, handelt es sich bei den Blutaustritten um Verstopfungen durch bakterielle Thromben. Daneben spielt auch toxische Gefäßwandschädigung eine Rolle. Letzteres muß man dort

annehmen, wo in den Schnittpräparaten und in der Blutkultur nirgends Bakterien zu finden waren, was aber — wie schon früher gesagt — kein Grund ist, anzunehmen, daß keine vorhanden sind. Wir kennen aber auch sichere Sepsisfälle mit positiven bakteriellen Befunden ohne jegliche äußere und innere Blutungen.

Tonsillen: An den Mandeln kommen pathologisch-anatomisch alle Uebergänge von der einfachen Schwellung und der lakunären Angina angefangen bis zur Tonsillitis gangränosa in Betracht. In wenigen Fällen konnte allerdings selbst mikroskopisch kein krankhafter Befund erhoben werden. Ueberwiegend sind die tonsillären Veränderungen in den Sektionsberichten mit „nekrotisierender Angina" bezeichnet. Daneben sieht man eitrige Tonsillitis, partiale oder totale Nekrose einer oder beider Tonsillen mit hämorrh.-hyperämischer Reaktion und vorwiegend lymphocytären Infiltration. Oxydase-positive Zellen werden nur äußerst spärlich beobachtet. Das kranke Gewebe ist meist scharf gegen das gesunde abgesetzt.

Pathologisch-anatomische Veränderungen in der Mundhöhle und im Rachen treffen wir noch in Form von nekrotisierender Entzündung des lymphatischen Rachenrings, Nekrose von Larynx und Pharynx, Zungengangrän mit schwarzer Verfärbung des erkrankten Gewebes und scharfer Demarkation gegen das gesunde. Gangrän des Sinus pyriformis, Nekrose von Uvula und Epiglottis ist schon früher beschrieben. Stimmbändernekrosen sind vereinzelt bekannt. Manchmal fand sich bei der Sektion eine tiefe Halsphlegmone mit Mediastinitis ant. et post., sulziges Oedem entlang den Gefäßscheiden der großen Halsadern.

Mikroskopisch finden wir in den Tonsillen kleinste multiple Nekrosen neben völligem Zerfall der ganzen Mandeln. Zentrale Bakterienmassen fallen durch ihre Massigkeit auf, myeloische Reaktion wird meist vermißt, an deren Stelle tritt oft eine lymphoid-zellige Mantelschicht. Hueber hebt noch den Befund reichlicher Plasmazellen hervor. Die Beläge an den Tonsillen und übrigen Rachenorganen bestehen aus zerfallener Schleimhaut und Zellmassen durchsetzt mit Bakterien oder dichten Hefe- oder Soorpilzgeflechten.

Pathologie der Atmungsorgane.

Die weitgehenden Zerstörungen am Kehlkopf treten oft erst bei der Sektion zutage. Nekrotisierende Tracheobronchitis wurde manchmal gefunden, ohne daß klinische Erscheinungen bei den meist benommenen Patienten besonders im Vordergrund standen. Von Stimmbandnekrose wurde schon an anderer Stelle gesprochen, desgleichen von Nekrose der ary-

epiglottischen Falten und des Sinus pyriformis. Pathologisch-anatomische Lungenbefunde wurden anfangs nur als Seltenheiten beschrieben. Friedemann bringt in einer Uebersicht von 28 Fällen überhaupt nichts von Lungenveränderungen. Hueber hat vor kurzem eine übersichtliche Tabelle über alle vorgekommenen Lungenkomplikationen gebracht, deren ansehnliche Zahl Beachtung verdient. Unter etwa 40 Patienten beobachtete ich sehr häufig einfache und fibrinöse Bronchitis, daneben auch wieder hämorrh. nekrot. Bronchopneumonien. Diese hämorrh. Pneumonien sind bei Agr. äußerst zahlreich (Hueber allein 9 Fälle) und Baltzer macht darauf aufmerksam, daß eine bei der Sektion festgestellte häm. Pneumonie stets den Verdacht auf eine Agr. lenken muß.

Von sonstigen in der Literatur angegebenen pathol. anatomischen Befunden führe ich an:

Hämorrh. seröse oder fibrinöse bronchopneumonische Infiltrate, Lungenödem, bei einem Luiker fand ich Lungengangrän (Hirsch beschreibt einen Fall doppelseitiger Lungengangrän, Hueber führt in der ganzen Literatur drei Fälle an), putride Pneumonien, organisierte Tromben in Pulmonalarterienästen, sehr typisch sind multiple septische, im Zentrum trockene Nekrosen, mit oder auch ohne perifokale Hämorrhagie in der Umgebung erbs- bis kirschgroße Lungeninfarkte. Einmal fand ich auch in der Literatur eine alte Spitzentuberkulose angegeben. Lungenabszesse erwähnt Hueber zweimal.

Die Pleura kann in Form von subpleuralen Blutungen, von Pleuritis sicca, fibrinosa oder hämorrh. beteiligt sein.

Mikroskopisch sind besonders jene Fälle beachtenswert, welche die Neigung der Agr. zu Nekrosen auch in der Lunge erkennen lassen. Meist sind es multiple Herde mit zentralen Coccenhaufen, auffallend ist dabei der vollkommene oder fast vollkommene Granulocytenmangel. Die vorgefundenen Infiltratszellen sind vorwiegend protoplasmaarme einkernige Zellgebilde, der lymphocytären Reihe angehörig; werden Leukocyten beobachtet, so sind diese nicht selten degenerativ verändert. Die Umgebung der Nekroseherde ist ödematös durchtränkt, oftmals sogar die ganze Lunge, wobei im ganzen Parenchym die Leukocytenarmut vorherrscht. Nekrotisierende Bronchitis wurde mehrfach gesehen, mit Zerstörung der Bronchuswand der kleineren und mittleren Bronchen, in den Alveolen zahlreiche Coccenhaufen mit seröser und häm. Anschoppung ohne leukoc. Einwanderung. In den Lungenkapillaren stellenweise hyaline Thromben, in meinen Fällen beobachtete ich selbst in größeren Lungengefäßen Bakterienthromben.

Die geschilderten Lungenerscheinungen spielen sich entweder in einzelnen Lappen oder aber über der ganzen Lunge ab. Ohne Zweifel macht sich auch hier die Nekrosentendenz und der Leukoc.-Mangel bemerkbar.

Pathologie der Lymphdrüsen.

Mit der Beteiligung der Rachenorgane gehen meist Hand in Hand Schwellungen der regionären Drüsen. Nur selten findet man weder makrosk. noch mikrosk. krankhafte Befunde an den L.Dr. Generalisierte L.Drüsen-Schwellung kenne ich nur von einem Fall her und auch bei diesem ging sie im weiteren Verlauf der Agr. wieder zurück. Bei der Sektion findet man sehr oft Beteiligung der zervikal- und periportal-, periaortischen- und mesenterialen Drüsen können erkrankt sein. Schmerzhafte Inguinaldrüsenschwellung fand ich nur einmal verzeichnet. Eine Einschmelzung der vorher geschwollenen Drüsen trat in vier mir bekannten Fällen auf, alle gingen dabei in Heilung aus. Makroskop. sehen die erkrankten Drüsen rötlich und ödematös aus, mikrosk. sieht man vielfach Bilder wie bei gewöhnlicher Lymphadenitis akuta mit ausgesprochenem Sinuskatarrh, die Sinusgebiete oft vollgepfropft mit abgelösten Endothelien, die Fettpfröpfchen und Makrophagen bilden, und Erythrocyten u. Lymphocyten in sich aufgenommen haben. Daneben findet man die erweiterten Sinus oft strotzend mit Blut gefüllt. Weitaus in der Ueberzahl stehen aber Veränderungen nekrotischer Art in den Ly.Dr. im Vordergrund, manchmal multiple kleinste Herde, dann wieder vollständige Nekrose mit Zerstörung der ganzen Struktur. Peripher gelegene Herde wechseln ab mit zentralen. Die Umgebung steht unter dem Zeichen fibrinöser Exsudation und lymph. Einwanderung. Im Zentrum der Herde sind meist ausgedehnte Bakteriennester. Gram positiver und negativer Bakterien. Eine leukocytäre Reaktion fehlt, die Oxydasereaktion, die man bei schlecht erkennbaren Zellen angewendet hatte, verlief meist negativ. In allen Fällen bei denen L.Drüsen mikroskopisch untersucht wurden, fällt besonders ein übereinstimmender Befund auf: die Veränderung an den Lymphfollikeln. Vielfach fehlen sie vollkommen, oder sind nur mehr in wenigen Resten angedeutet, mit schlechter Kernfärbung. Den Follikeln fehlen oft die Keimzentren. Mikroskopische Schnitte mit fehlenden oder hyalinisierten Reaktionszentren erinnern ganz an Myeloblastenleukämien. Noch vorhandene Follikel fallen durch ihre Kleinheit auf. Im Fehlen der Follikel glaubt man auch den bei Agr. vorherrschenden Lymphocytenschwund sich erklären zu können.

Zikowsky beobachtet einmal in den L.Dr. eine Umwandlung des Retikulum nach Art der Myeloblasten und hatte in einem Fall von völligem Fehlen der Lymphfollikel „den Eindruck myeloischer Metaplasie aus den retikulären Elementen durch die Anwesenheit von Myelocyten und Myeloblasten, im Sinuslumen sowohl wie in den Marksträngen".

Die Umgebung der Drüsen und der Dr.Kapsel ist mikr. im Sinne von perilymphadenitis phlegmonosa verändert ohne jegliche Invasion granulierter Elemente.

Lasch fand einmal bei Agr. eine rezente verkäsende Bronchialdrüsentuberkulose mit Riesenzellen und anthrakotischem Pigment, und Zikowsky sah totale Nekrose der Rindenabschnitte von Zervikaldrüsen mit Soormetastasen in den arteriellen Gefäßen. Baltzer (in Hueber) berichtet über hyaline und fibrinöse Thrombosierung von Drüsengefäßen sowie Nekrose-Herde ohne Bakterien und ohne Lymphocyten.

Leber:

Eine Lebererkrankung soll sich nach Angaben in der Literatur auf etwa $^1/_3$ aller Fälle erstrecken. Im Vordergrund der Leberschädigung bei Agr. steht die sog. fettige parenchymatöse Degeneration. Hueber zählte 7 Fälle, im neueren Schrifttum fand ich 8 Sektionsberichte mit solchen Befunden. Eine partielle Degeneration kommt weniger häufig und meist nur bei leichten Erkrankungen vor. Trübe Schwellung ist eine Seltenheit. In letzter Zeit häufen sich Berichte über Lebernekrosen. Sie waren anfangs beim Symptomenkomplex der Agr. völlig unbekannt, heute verlangt Baltzer dieselben als unbedingt zum Krankheitsbild gehörig. Es handelt sich um verstreut liegende multiple Herde, wie ich sie in der ganzen Literatur bei 4 Fällen verzeichnet fand. Zikowsky beschreibt sie als trockene Nekrosen bei geschwollener und parenchymatös degenerierter Leber. Wir können diese Veränderung auf embolische Verschleppung von Bakterien zurückführen, nicht etwa pathognomisch für die Agr., sondern die zugrunde liegende Sepsis.

Mikroskopisch findet man starke Verfettung der Azini, manchmal auch feintropfige Entartung der Kupfer'schen Sternzellen, die Leberzellen auffallend groß. Das Parenchym zeigt mitunter Stauungshyperämie mit mehr oder weniger starker Hämosiderinablagerung, besonders in den zentralen Teilen der Azini. Um die Nekrosen Rundzelleninfiltrate, die Leukocyten treten vollständig in den Hintergrund. Auch die periportalen Infiltrate bestehen aus Rundzellen, desgleichen Zellanhäufungen im ganzen Glisson'schen Gewebe.

Die besprochenen Nekrosen beherbergen Coccenmassen ohne granulocytäre Zellreaktion, nur Zikowsky sah mitunter ein paar polynukleäre Zellen. In den nekrot. Partien fehlt jegliche Kernfärbung. Auch die übrigen degenerativ veränderten Leberzellen nehmen den Farbstoff nur sehr mäßig auf.

Sehr häufig beobachtet man bei Agr. Komplikationen von seiten der Leber, welche in keine direkte Beziehung zur eigentlichen Erkrankung gebracht werden können. Benatt und Pfeuffer fanden etwa 3 Monate alte Lebertuberkel mit Langhans'-

schen Riesenzellen, bei Hueber fand ich Cirrhose und Atrophie. Gallensteine, die bei der Sektion zufällig entdeckt wurden, werden bei anderen Erkrankungen sicher mit der gleichen Häufigkeit beobachtet. Hueber weist nicht mit Unrecht darauf hin, daß diese Krankheiten eine gewisse Disposition schaffen können.

Nieren und Nebennieren:

Nicht immer sind die Nieren bei Agr. in Mitleidenschaft gezogen. Welcher Art eine Nierenerkrankung ist, kann man sehr leicht schon aus dem Harnbefund ersehen. Wir haben es mit den Folgen der infektiös-toxischen Einwirkung zu tun. Vorherrschend ist degenerative Schädigung des Parenchyms, bei leichten Graden trübe Schwellung, bei schweren Graden fettige Degeneration. Zikowsky beobachtete vor einiger Zeit kleine Nekroseherde in der Nierenrinde, von einem anderen Autor wurden völlig reaktionslose Bakterienembolien in größeren Nierengefäßen beschrieben. Auch bei einem von uns sezierten Patienten sah ich einmal in einem Nierenschnitt Bakterien im Gewebe, es ist mir dies trotz wiederholten Suchens nur einmal geglückt. Auffallend ist in den untersuchten Schnitten die Armut an gran. Zellen, manchmal konnte kein einziger Neutrophiler gefunden werden. Die stellenweise verödeten und hyalin entarteten Glomeruli sind meist nur von einem Lymphocytenwall umrandet.

Eine akute Nephritis bei Agr. wurde von Zikowsky beschrieben, eine solche tuberkulösen Ursprungs von Hueber. Ersterer fand auch einmal eine linksseitige Pyonephrose mit starker Reduktion des Nierengewebes und parenchymatöser Degeneration, die sich mikroskopisch als eine Tuberkulose entpuppte mit käsiger Zerstörung des Nierenbeckenepithels bei vorhandenen Langhans'schen Riesenzellen, lymphoiden und epitheloiden Elementen.

Ueber die Nebennieren finden wir in der Literatur keine näheren Angaben. In einigen Sektionsprotokollen finde ich starke postmortale Höhlenbildung erwähnt, zweimal größere und kleinere Blutungen mit Rundzelleninfiltraten in deren Umgebung.

Gefäße und Herz:

Wir können uns der Ansicht Schulze's nicht anschließen, der alle mit Endokarditis einhergehenden Fälle von Agr. als sogen. symptomatische Formen von der genuinen abgrenzt. Wir sehen in der Endokarditis nur eine Komplikation, die aber mit der Agr. sicher gleiche Genese hat, da es sich meist um die septische Endokarditis handelte.

An erster Stelle der pathol.-anatomischen Herzveränderungen bei Agr. steht die fettige parenchymatöse Myodegeneration, die alle Grade erreichen kann, der klinischen Beobachtung aber meist entgeht. Die Farbe des vorwiegend schlaffen Herzmuskels ist dabei mehr gelblich. Einmal wurde auch makrosk. und mikrosk. eine braune Atrophie festgestellt. Zikowsky berichtet einmal über den seltenen Befund von Herzmuskelnekrosen. Kastlin (in Hueber) beschrieb Granulationswucherungen mit nekrotischen Massen an der Mitralis. Ueber eine als Nebenbefund angegebene Aortenstenose berichtet das Schrifttum. Subepikardiale und subpleurale Blutungen sind ein überaus häufiger Befund. Perikarditische Auflagerungen wurden nur einmal in Form einer fibrinösen Perikarditis gesehen. Mikroskopisch findet man neben völlig normalen Präparaten die oben besprochene fettige Degeneration, verschiedene Male auch eine Fragmentatio und Segmentatio cordis. An den Gefäßen fällt keine path.-anat. Veränderung auf, als Zufallsbefund ist einmal eine Thrombosierung der li. Venae hypogastr. und iliacae communis beschrieben.

Der Magendarmtraktus.

Die patholog.-anatomischen Befunde im Magendarmkanal sollen nach Rotter so charakteristisch sein, daß der Pathologe die Diagn. Agr. aus ihnen schon makroskopisch stellen kann.

In einer der ersten Arbeit von Schultz bald nachfolgenden weiteren Veröffentlichung führt der Autor an, daß „das Auftreten von Intestinalulzerationen bis hinab in das Rektum" bei Agr. längst bekannt ist. Klinisch lösen sie eigentlich nur in den seltensten Fällen Diarrhoen aus. In der Literatur ist der Fall einer 28 Jahre alten Frau zitiert, bei der sich aus dem Anus ein handtellergroßer nekrotischer Mastdarmabschnitt entwickelte, wobei sich eine Rektumstenose herausbildete. Die Erkrankung ging in Heilung aus.

In von mir durchgesehenen 22 neueren Fällen, die zur Sektion gekommen sind, sah ich 18mal keinerlei Veränderungen im Magen-Darm. 4mal nur Angaben über Ulzerationen mit folgender Verteilung auf die einzelnen Abschnitte:

1. Bei Brocher: Streifige Ulcera im Oesophagus.
2. Bei Zikowsky: sehr zahlreiche multiple Nekrosen im Magenfundus, weniger dagegen an der kleinen Kurvatur, im ganzen Dünndarm, besonders aber im unteren Ileum, vor der Bauhinischen Klappe, im Cöcum wieder spärlicher.
3. Bei Zikowsky: Kleine follikuläre Nekrosen in der Gegend der Ileocökalklappen und im Cöcum.
4. Schleimhautnekrosen im Ileum und in der Ileocökalklappengegend.

Die von mir festgestellte geringe Beteiligung des Magendarmabschnittes an Nekrosen steht im Gegensatz zu Hueber's Beobachtung, bei dem nur sehr wenige Fälle an diesen Organen keine krankhaften Befunde aufwiesen. Die Schleimhautgeschwüre entsprechen in ihrer Eigenart denen der äußeren Haut. Sie sind gegen das gesunde Gewebe mehr oder minder scharf abgesetzt, sind mit schmutzigen oder seltener auch mit hämorrh. Membranen bedeckt, die sich meist schwer ablösen lassen. Aus der Literatur geht hervor, daß kein Darmabschnitt von diesen Veränderungen verschont wird, selbst im Wurmfortsatz sind sie gefunden worden. Besonders bevorzugt scheint aber doch der Magen zu sein. Absteigend häufig wird dann das Ileum befallen. Rektum, Duodenum und Cökum wird seltener ergriffen und Huber fand stets das Jejunum frei von Nekrosen. Der Verfasser denkt dabei an Beziehungen zu den Peyer'schen Plaques. Diese Frage bedarf aber noch weiterer Untersuchungen.

Mikroskopisch zeigen die Magendarmulzerationen das gleiche Bild wie die bei der Agr. schon beschriebenen typischen Nekrosen, Bakterieninvasionen bei fehlender zellulärer Abwehr. In einem Fall von Kommerell reichten die Nekrosen bis tief in die Muskularis hinein, ohne leukocytäre Randzone, die Umgebung zeigt nur lymphocytäre Einwanderung und kapilläre Wucherung nach Art von Granulationsgewebe. Zikowsky's Fall wies kleine thrombosierte Darmgefäße auf, die mit dicken, von Pilzen durchwachsenen Schorfen bedeckten Nekrosen reichten bis in die Submukosa hinein. Der ganze erkrankte Darmabschnitt ist meist ödematös, neben der lymphoiden Infiltration herrscht noch eine plasmoide Wucherung vor. Wie weit Bakterienbefunde im Darmwandgewebe bewertet werden dürfen, darauf weist Schäfer hin, der in vielen untersuchen Fällen postmortale Einwanderung von Bakt. aus der Darmflora festzustellen glaubt.

An dieser Stelle möchte ich eine Veröffentlichung von Imre Barta und Gedeon Erös anführen. Es handelt sich um einen Patienten, welcher an den klinischen Erscheinungen einer Agr. erkrankte, von der Schultz'schen „Sonderform der Agr." aber nur durch die Anämie und Thrombopenie zu unterscheiden ist. Eigenartig dabei war die bei der Sektion angetroffene verschorfende Gastritis schwerster Art. Im Magen wurden Nekrosen mit bedeckenden Schorfen gefunden, deren größte eine Länge von 9 cm hatte. Die Schorfe erinnerten an Pseudomembranen, sie bestanden zum Großteil aus zerfallener Schleimhaut und Leukocyten, welche degenerative Zeichen an sich trugen. Die Zellkerne waren schlecht zu färben und stark geschrumpft. Das unter den Membranen gelegene Gewebe beherbergte vorwiegend Rundzellen, sowie Plasmazellinfiltrate. Zentral lagen Coccenhaufen. Beide Verfasser sind der Ansicht,

daß es sich in diesem Fall um eine primäre Sepsis gehandelt hat. Diese Gastritis ist sicher verursacht durch virulente Keime, man findet sie aber höchst selten. Wir kennen sie eigentlich nur von Verätzungen her, sowie in besonders schweren Fällen von Diphtherie. (Unter 100 Di.-Fällen etwa 5 mal pseudomembranöse Gastritis.)

Auch schwere Formen der Sepsis können solche Magenerscheinungen verursachen, wenngleich nur in seltenen Fällen. Selbst vom Dick- und Dünndarm ist bekannt, daß er in ganz schweren Sepsiserkrankungen von solchen eben beschriebenen Nekrosen und Verschorfungen befallen werden kann. Man muß hier wohl an Organaffinität gewisser Bakt. denken. Koch spritzte Tieren Streptoc. ein und fand hernach schwere Zerstörungen im Magen und Darm. Aus den betroffenen Partien konnten die jeweils injizierten Stämme wieder gezüchtet werden.

Piette fand bei den agran. Magendarmnekrosen Strepto- und Staphylococcen, einmal auch den Pyocyaneus, sodaß man wohl annehmen kann, daß diese Keime den Schaden angerichtet haben. Auf thrombotischem Weg sind die Keime in die Darmwandgefäße gelangt.

Erwähnenswert sind auch jene völlig identischen bei der Aleukie vorkommenden Darmveränderungen (s. bei Philipschenko).

Oesophagusnekrosen bei der Frank'schen Aleukie sind längst beschrieben. Der enge Zusammenhang zwischen der Aleukie und der Agr. scheint sich auch hier zu dokumentieren.

Zu diesen Magenveränderungen äußert sich Fuld: (von uns kursorisch wiedergegeben) „daß der Magen hohe Widerstandskraft gegen bakt. Invasion hat Dank seiner raschen Entleerung und seines antiinfektiösen Sekretes, lehrt die Physiologie; durch mikrobiotische Prozesse hervorgerufene Geschwüre der Magenschleimhaut gehören zu großen Seltenheiten. Selbst bei schwerster Tbc. sind Tbc. Ulcera nur sehr selten. Auch bei Sepsis kommt es kaum zu embolischen und ulcerösen Prozessen der Magenschleimhaut. Wenn bei Agr. dies immerhin öfters gesehen wurde, so ist daran zu denken, daß es sich um Vorgänge degenerativer und nicht entzündlicher Art handelt. In Parallele dazu stehen die Ulcera und Nekrosen an anderen Stellen. Auch an den Tonsillen ist zu erwägen, ob es sich nicht um primär degenerative Zustände im Gewebe handelt."

Nach unserer Ansicht ist doch die Ursache in einer primär bakteriellen Schädigung zu suchen.

Pathologie des Knochenmarks.

Im Vordergrund aller path.-anat. Untersuchungen bei der Agr. steht natürlich das Knochenmark, welches ja in seiner Tätigkeit gestört ist.

Die Angaben im Schrifttum über die makrosk. Knochenmarksbefunde der langen Röhrenknochen wechseln in auffallender Weise. Meist überwiegt rotes Fettmark, bei Zikowsky's Fällen trifft dies wenigstens in besonderem Maße zu, nur einigemale waren im Fettmark einige rote und graue Zellinseln eingestreut. (Wurde auch mikroskopisch bestätigt.) Wenn ich die Befunde anderer Autoren vergleiche, so halten sich die Befunde von rotem und grauem Mark etwa das Gleichgewicht, nur bei Fuld und Brocher finde ich vornehmlich rotes Mark. Letzterer Autor äußert sich dahin, „daß man bei der kurzen Krankheitsdauer und der verhältnismäßig wenig gestörten Erythropoese sich nicht über rotes Knochenmark zu wundern braucht, und es sich eigentlich relativ wenig beweist, ob rotes oder gelbes Knochenmark vorliegt". Der die Erythropoese betreffende Anteil des Knochenmarks wird allgemein fast stets normal angetroffen. Die vorhandenen roten Zellgattungen ließen qualitativ und quantitativ kein abnormes Verhalten erkennen. Störungen der Erythropoese, die man aus dem Markbefund makrosk. oder mikrosk. entnehmen konnte, sind bei Agr. nur ganz vereinzelt beschrieben worden, unter Anderen auch von Zikowsky.

Ueber das Verhalten der myeloischen Zellreihe im Knochenmark hat uns zuerst Versé berichtet. Nach ihm fehlen bei echter Agr. die granulierten Zellen vollständig bei normaler Anzahl von Megakariocyten. Viele solcher Befunde sind nun auch beschrieben worden, aber manche weichen doch mehr oder weniger von diesen Forderungen ab. Im Allgemeinen kann man sicher eine Atrophie des weißen Zellmarkes beobachten.

Eine Uebersicht über die mannigfachen Knochenmarksbefunde bringe ich im folgenden, es handelt sich im wesentlichen um makr. und mikr. Untersuchungen des Femurmarkes.

Verfasser	Myeloblasten	Myelocyten	neutro. Leukoc.	Lymphocyten	Megakariocyten	Sonstiges
Brocher			nur ein paar reife Leukoc. Sonst nur mononucleäre Elemente			
„			keine fertigen Leukocyten			
Zikowsky	vorhand.	vorhand.	Reife gran. Zellen fehlen		reichlich	Herdförmige Anhäufung v. Plasmazellen, wenige Erythroblasten
„	Myeloblastenmark	vorhand.	wenige polynukl. Leukocyten im Femurmark	Lymph. Haufen eingestreut	normal	Im Sternum keine besondere Erythropoese
„	vorhand.	vorhand.	Reife leukocyten fehlen	Lymphoidzellige Inseln	mäßig	Wenig reduz. myeloisch. Mark

Verfasser	Myeloblasten	Myelocyten	neutro. Leukoc.	Lymphocyten	Megakariocyten	Sonstiges
Staemmler						Nur einkernige nicht granul. Zellen mit grossem Protoplasmaleib
Kathan						Knochenmark zeigt 19 % Oxydasen
Zikowsky			gran. Elemente		reichlich	
"				Herdweises Auftreten v. Ly.	reichlich	
"						Ausgedehnte Nekrosen um Coccenhaufen herum ohne leukocytäre Reaktion.
"	"	vorhand.	reife Leukoc.		reichlich	quantitativ überwiegend die unreifen Zellformen
Kommerell	"					zwischen den Fettzellen reichl. Makrophagen u. Riesenzellen, Normoblasten u Plasmazellen
Zikowsky	vereinzelt		keine reifen Leukoc.	vorwiegend kleine lym. Zellen	reichlich	Im Femur nur geringe Erythropoese
"	vorwiegend Myeloblasten	wenige Myelocyten	nur ganz wenig reife Leukoc.	Spärliche insulare Haufen von lymphoiden Rundzellen, verstreute Lymphknötchen		Die Menge des aktiven myeloisch. Gewebes gegenüber dem Normalen nicht besond. herabgesetzt, Erythropoese nicht gestört Myelopoese gehemmt.

Was die bakteriologische Untersuchung anlangt, so fand Zikowsky einmal im Knochenmark Pneumococcen.

Aus der kleinen Zahl der in der Tabelle angeführten Fälle ersieht man die in der Literatur schon hervorgehobene Reduktion des spezifisch-myeloischen Gewebes. Die unreifen myeloischen Zellen sind dabei in vielen Fällen noch vorhanden, wohingegen die reifen Zellen nicht mehr zu finden sind. Auf diesen Tatbestand macht Hueber aufmerksam. Je höher die granul. Zellen differenziert sind, in umso weniger zahlreichen Fällen werden sie im Knochenmark vorgefunden.

An den Megakariocyten konnten keine pathol. Veränderungen gesehen werden und sind auch in der Literatur nicht beschrieben.

Da in sämtlichen Fällen Fuld's kein absoluter Schwund der gran. Leukoc. im strömenden Blut zu beobachten war, ist der Verfasser der Anschauung, daß es in solchen Fällen auch nicht verwunderlich sein kann, wenn dann im Knochenmark noch Leukoc. vorkommen.

Er deutet damit den Zusammenhang an zwischen Zellbefund im strömenden Blut und im Knochenmark, den Hueber allerdings bestreitet. Letzterer konnte feststellen, daß man bei relativ geringem Leukoschwund im Blut nicht auf ein entsprechend normales Knochenmark schließen darf. Im Blut können noch zahlreiche Leukoc. enthalten sein, während im Knochenmark jegliche Zellen der myeloischen Reihe fehlen können. Natürlich müssen wir eine gewisse Fehlerquelle bei der Untersuchung berücksichtigen. Hueber hebt mit Recht ausdrücklich hervor, daß eine Knochenmarksschädigung bereits vorliegen kann bei völlig unverändertem Knochenmarksbefund.

Pathologie der Milz.

Die gerade in letzter Zeit zur Sektion gekommenen Agr. Fälle zeigen in den Milzbefunden den rein septischen Charakter der Erkrankung. Im Vordergrund stehen zweifellos die septische Erweichung und Schwellung der Milz. Wenn dies auch nicht in allen Fällen zutrifft, so kennen wir doch auch Sepsiserkrankungen ohne Milztumor. Bei Hueber's Zusammenstellung finden wir unter 26 Fällen mit Milztumor 14 septische Erweichungen dieses Organs. Die der septischen Milz entsprechende makroskopisch unscharfe Follikelzeichnung konnten auch wir bestätigen. Besonders Zikowsky beobachtet fast regelmäßig die bei Agr. und Sepsis übereinstimmenden Milzveränderungen, vor allem was den follikulären Apparat betrifft. Von größter Bedeutung halte ich die bei Agr. aus der Milz gezüchteten Bakterien, die sich bei Zikowsky zweimal als Pneumokokken erwiesen. Solche Befunde sind zwar nicht häufig, was ich aber in der Tatsache begründet sehe, daß nur in den wenigsten Fällen dieses Organ bakteriologisch untersucht wurde.

Mikroskopische Bilder der Agr.-Milz sind auffallend durch die Reduktion der Follikel, die oft bis auf wenige ganz atrophische Follikel ohne Keimzentren geschwunden sein können. Die Pulpa ist meist sehr blutreich bei spärlichen Elementen der Leukocytenreihe. Myelocyten wurden in letzter Zeit auch in der Milz festgestellt. Schäfer beschreibt einmal multiple Nekroseherde in der Milz und Zikowsky Bakteriennester ohne reaktive Zelltätigkeit.

Wichtig erscheint mir, betonen zu müssen, daß Thums in einem unter der Diagnose Aleukie gehenden Erkrankungsfall aus einem Milzabstrich Streptokokken züchten konnte und auch sonst die gleichen Milzbefunde antraf wie bei Agr.

Unter Verwendung von in letzter Zeit veröffentlichten Sektionsberichten bringe ich im folgenden eine Zusammenstellung von Milzbefunden, wie sie im Verlauf der Agr. und später durch die Sektion erhoben wurden.

Verfasser	in vivo	makroskopisch	bakteriol.	mikroskopisch
Zikowsky	percutorisch vergrößert	vergrößert und leicht erweicht		
„	„	weicher sept. Milztumor	Coccen	ausgedehnte Nekros. um Coccenhaufen herum
„	„	leicht vergr. weicher Milztumor blutreich		Pulpa sehr blutreich, arm an weißen Zellen
„	„	leicht vergr. leicht erweicht	Streptoc.	lymph. Gewebe reduziert nur wenig kleine Follikel ohne Reaktionszentren, Reticulum großzellig umgebild. vielerorts mehrkernige Riesenzellen
„	anfangs nicht vergr. erst ante exit. vergr.	septisch erweicht	Pakt. Coli	Pulpa blutreich keine granul. Formen, kein Blutpigment, Follikel vorhanden aber keine Reakt. Zentren
„	anfangs nicht palpabel spät. vergrößert	etwas erweicht	Bakt. acidi lactici	zellreiche blutarme Pulpa, ly. Gewebe reduziert, alle Knochen markselemente fehlen viele reaktionslose Bakt. Embolien, ly. Gewebe red.
„	percut. vergr. aber nicht palpabel	peri/splenitische Auflagerungen	Bakt. Coli u. Staphyloc	Pulpazellenhyperplasie, Blutungen in der sonst blutarmen Pulpa
„	o. B.	nicht vergr. Pulpa nicht abstreifbar ohne sichtbare Follik		lym. Gewebe reduz. in den Sinus abgelöste Endothelien, stellenweise mit Mitosen
„	o. B.	nur wenig vergr. sehr weich stark aufgel. Pulpa		dem Alter entspr. Reduktion des lym. Gewebes. Pulpa zeigt keine granul. Formen, keine Blutpigmentablagerung
„	percut. vergr.	Milztumor mit wenig weicher Pulpa		blutreiche zellarme Pu pa, lym. Gewebe reduziert
„	o. B.	nicht vergrößerte Milz hellrote Pulpa	Gram. † Dipploc.	
„	percut. vergr.		Pneumoc.	Fehlen der granul. Zellformen Pulpa reich an spezifisch. jungen Zellen, Follikel o. B.
Brocher	anfangs nicht tastbar später vergr. und schmerzhaft	roter derber Milztumor	keine Bakterien	
„	harter Milztumor	autoptisch bestätigt		verwaschene Follikelzeichnung mit zahlreichen Zelltrümmern, spärliche Megacariocyten
„	nicht vergr.	vergr.		
Lindemann	o. B.	verdickte Kapsel		spärliche Follikel, blutreiche Pulpa, sklerotische Milzarterien
Lasch	?	akuter Milztumor	Dipploc. lanceolat.	in der Milz nur Lymphoc. und einzelne Kernreste von Polynucleären, sonst keine myeloischen Zellen.
Kommerell	nicht vergr.	vergr.		Malpigische Körperchen sehr klein keine Oxydasereakt.
Korach	vergr.			

Die Ätiologie der Agranulocytose.

Bei der Klärung der Ätiologie der Agr. stoßen wir im Schrifttum auf die verschiedensten Ansichten. Die Grundauffassung von Schultz ist, in der Agr. eine Krankheit sui generis vor sich zu haben. In seiner letzten einschlägigen Arbeit äußert sich der Autor in der Richtung, daß pathogenetisch eine infektiös-toxische Wirkung eines speziellen noch unbekannten Erregers mit besonderer Affinität zum Knochenmark in Frage käme. Ob es sich dabei um ein spezifisches Virus oder um eine „besonders myelotoxische Variante eines banalen Erregers" handelt, muß noch dahingestellt bleiben. Schließlich denkt Schultz auch an den möglichen Ausfall eine myeloischen Inkretes.

Die die Agr. begleitende Sepsis sei die Folge des Leukocytenschwundes, der fehlenden Abwehr infektiösen Einwirkungen gegenüber, eine angeborene oder erworbene Knochenmarksminderwertigkeit, verneint Schultz. Zusammenfassend hebt aber der Autor letzten Endes hervor, daß man bei der Erforschung der Ätiologie und Pathogenese noch zu keinem abschließenden Ergebnis gekommen sei.

Chiari und Redlich ziehen beim Zustandekommen des agranulocytären Symptomenkomplexes die Möglichkeit einer „massigen Bakterieninvasion" in Betracht, wonach es durch einen plötzlichen Bakterienansturm von verschiedenen Erregern zu einer Erlahmung des Knochenmarks kommen sollte. Beatrice Lovett spricht von einem besonderen „granulo-myeloaffinen Erregertoxin", welches, ohne daß Bakterien ins Blut eindringen, von jenen an den Organismus abgegeben wird, was bei den häufig vorhandenen Rachenveränderungen leicht möglich wäre.

Die Ursache der Nekrosen ist noch ziemlich unklar. Bock und Wiede glauben an eine enge Verknüpfung der Granulopenie mit der Nekrosenbildung. Sie finden sich an allen den mechanischen Schädigungen besonders ausgesetzten Schleimhautabschnitten (Rachen, Mund, Rektum, Genitale, aber auch im gesamten Magendarmtrakt, an den Luftwegen), sowie an der äußeren Haut. Neben den mechanischen Momenten vermag für einige bekannt toxische Fälle auch die Ausscheidung der betreffenden Gifte (Bi, Sa) unter der Mund-Rachenschleimhaut von Belang sein. Die Organnekrosen erklären beide Autoren als septisch-toxische. Nach Meinung von Schultz ist naheliegend, daß bei fehlenden Granulocyten die bakterielle Abwehr Not leidet, vielleicht fällt mit den Leukocyten auch ein besonderes von ihnen gebildetes Hormon aus, sodaß die Bakterien unbeschadet in den Organismus eindringen können und so allerorts Nekrosen bilden. Auch von Domarus spricht sich in diesem Sinn über eine Resistenzverminderung der Ge-

webe aus. Der Sitz und der Zeitpunkt des Auftretens der Nekrosen ist von nebensächlicher Bedeutung.

Von Domarus's Annahme wird durch Kleebergs Tierexperimente unterstützt. Bei künstlich erzeugter Agr. gewann er ein Serum, welches normalem Serum gegenüber einen nur ganz geringen Wachstumwiderstand einer Streptococcenkultur entgegenstellte.

Die vielumstrittene Frage bei der Agr. dreht sich stets um einen Punkt: Was ist das Primäre, die Sepsis oder die Knochenmarkserkrankung, letztere vielleicht auf dem Boden einer kongenitalen Minderwertigkeit. Bedingt die Sepsis die Knochenmarkserkrankung oder umgekehrt?

Türk warf zum erstenmal die Frage der Konstitution auf. Die kongenital-konstitut. Komponente wird bei der Agr. fast durchwegs abgelehnt. Ein Fall von Ehrmann-Preisz spricht besonders gegen eine angeborene Anomalie des Knochenmarks. Nach einer rezidivierenden Agr. trat nach dem 2. Schub eine starke Vermehrung der Leukoc. auf. In Teschler's Fall stellte sich im Anschluß an eine agranulocytotische Angina eine Mittelohrentzündung ein mit Leukowerten über 16 000, wobei besonders jugendliche Zellen stark vertreten waren. Schließlich kann bei Krankheiten, die wie die Agr. spontan heilen können, nicht die angeboren-konstit. Frage so ins Gewicht fallen, wie dies von einigen wenigen Autoren zum Ausdruck kommt. Allerdings spricht rezidiv. Agr. mit schließlich tödlichem Ausgang nicht ganz gegen eine angeborene oder erworbene konstitutionelle Minderwertigkeit des Knochenmarks. Auch Brocher und Bickel halten es für sehr wahrscheinlich, daß beim Zustandekommen der Agr. eine familiäre Disposition eine Rolle spielt. Letzterer stellte Blutuntersuchungen bei den Familienangehörigen eines an aplastischer Anämie verstorbenen Patienten an (klinische Diag. apl. Anämie, anatom. Diagnose acute aleukämische lymphatische Leukämie). Dabei zeigte jedes Familienmitglied irgend eine Störung in einer der drei wichtigsten Knochenmarksfunktionen. Meist war die Bildung der Granulocyten gehemmt.

Kämmerer bringt die Agr. beziehungsweise ihren Leukoc.-Schwund in Konnex mit anaphylaktischen Zuständen. Die Anaphylaxie ist ja auch eine Frage der Konstitution. „Im Hinblick auf vorausgehende infektiöse Zustände (die — wie wir gesehen haben — anamnestisch fast immer festgestellt werden konnten), hat der Autor die Frage vorgelegt, ob nicht als Erklärung für die Leukopenie an eine Sensibilisierung durch bestimmte Erreger zu denken sei, die bei Wiedereinbruch derselben Organismenart gleichsam zu einer Shockwirkung führt. Kämmerer dachte da an die beim experimentellen anaph. Shock auftretende Leukopenie, sowie an den einem anaph. Shock ähnlichen Beginn des Masernausschlages.

Auch Nipperdey schloß auf eine Wirkung der Anaphylaxie und Allergie und Schilling konnte agranulocytoseähnliche Bilder hervorrufen, die er als auf allergischer Grundlage entstanden deutet. Wegweisend sind für ihn die leukopenischen Formen der Tbc. sowie der fieberlose Fall einer Agr. bei Lues. Vielleicht kann auch eine spezifische Behandlung eine allergische Reaktion auslösen. In diesem Sinne ist auch eine von Meyer beobachtete, durch Salvarsan hervorgerufene Agr. mit ausgesprochener Eosinophilie interessant. Es braucht keine Ueberdosierung dabei vorhanden zu sein. Bock und Wiede bezeichnen die Agr. als paradoxe Reaktion, die vielfach bei wiederholten antiluetischen Kuren auf dem Boden der Allergie entstehen kann. Auch Citron beobachtete, daß nie schon bei der ersten Spritze eine Agr. auftrat. Von Domarus konnte in Gegensatz dazu schon bei der ersten Mesurolspritze Leukocytenschwund feststellen, hält es aber nicht für völlig ausgeschlossen, daß mit den Injektionen Erreger in den Organismus gelangen können, die dann ein agr. Blutbild hervorrufen.

Wie suchen nun jene Autoren ihre Theorie zu verteidigen, welche in der Agr. eine Krankheit sui generis sehen, womöglich auch hervorgerufen durch einen spezifischen Erreger? (Bantz, Friedemann, Elkeles, Jakobowitz, Kaznelson, Licht und Hartmann, Ottenheimer, Stern, Julius Weiss — bis hierher zitiert in Brogsitter und Kress-Hallermann, Bock und Wiede, Staemmler).

„Die Verfechter der spezifischen Natur der Agr. stützen sich in erster Linie darauf, daß in der Mehrzahl der Fälle die bakteriologische Untersuchung des Blutes auf bekannte Erreger ein negatives Ergebnis zeitigte." (Brogsitter.) Sind aber Erreger nachgewiesen worden, so wird in solchen Fällen angenommen, daß durch den primären Leukoschwund es selbst ganz banalen Mikroben möglich gemacht wird, in den Körper einzudringen. Korach nimmt mit größter Wahrscheinlichkeit an, daß bei positivem Blutbefund die Erreger von den nekrotischen Stellen und Gewebepartien aus in die Blutbahn gelangt sind. Als Argument führt er jene Fälle ins Feld, die zu Beginn der Erkrankung bei noch nicht sehr hochgradiger Agran. keine Keime im Blut auffinden ließen, bei weiter fortgeschrittener Erkrankung dagegen, positiven Blutbefund aufweisen. Wenn nun erst sehr spät Bakt. gefunden wurden, so ist aber damit noch nicht gesagt, daß vorher keine da waren. Wieweit bakter. Untersuchungen gewertet werden dürfen, darüber geben uns Schilderungen von Brogsitter und von Kress Aufschluß. Loewenhardt und Lenhartz (cit. in Brogsitter) sagen mit Recht, daß nur sehr zahlreiche Untersuchungen uns zu einem abschließenden Ergebnis bringen können.

Oftmals waren bei einwandfreier Sepsis mehr als 15 Blutuntersuchungen nötig, um endlich Erreger nachweisen zu kön-

nen. Schon vielfach ist darüber diskutiert worden, wann bei Sepsis der günstigste Zeitpunkt der Blutentnahme ist. Da nur zeitweise im Verlauf einer Sepsis sich eine Bakteriämie vorfindet, muß man annehmen, daß von einem bestimmten Sepsisherd aus schubweise eine Bakt. Ausschwemmung ins Blut erfolgt. Diesen Zeitpunkt muß man ziemlich genau erraten, denn Schottmüller zeigte, wie beim Einspritzen von Keimen diese schon nach 15 Minuten wieder die Blutbahn verlassen haben. Nachdem bei den uns zur Verfügung stehenden Agran.-Fällen meist nur ganz wenige Blutuntersuchungen gemacht wurden, erübrigt es sich, deren Bedeutung bei negativen Ergebnissen besonders hoch anzuschlagen.

Was das Problem über einen die Agr. hervorrufenden spezifischen Erreger betrifft, so weisen Brogsitter und v. Kress auf eine von Bix und Friedemann gemachte Beobachtung. Für Brogsitter und Kress ergab sich folgender Schluß:

Friedemann und Bix verfolgten Fälle mit posit. bakt. Befund im Blut, den sie aber als primär schädigende Noxe nicht anerkannten, da sie stets noch darauf hofften, einen neuen und bisher noch unbekannten Erreger zu finden. Auffallend war für beide Forscher der Fieberabfall, dem stets ein Leukoc.-Anstieg folgte.

„Wie es der Zufall nun will, mag es sich einmal wohl ereignen, daß die die Agr. bewirkende Schädlichkeit und die als sekundäre Infektion gedeutete Bakteriämie mit banalen Erregern genau am gleichen Tag ihre Wirksamkeit einbüßen. Wird aber dieses Zusammentreffen von Fieberabfall von Leukoc.-Anstieg und Genesung wiederholt, ja in einer ganzen Reihe von Fällen beobachtet, so ist es doch mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der häufig schon zu Beginn der Erkrankung nachgewiesene Infektionserreger das gesuchte Agr. Virus ist."

Manche Autoren machen deshalb die im Blut gefundenen und längst bekannten Erreger für das Zustandekommen der Agr. nicht verantwortlich, weil diese sonst unter ganz anderen Erscheinungen ihre schädigende Wirkung im menschlichen Organismus entfalten. Es dürfte aber längst bekannt sein, daß ein und derselbe pathogene Keim auch verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen kann. Besonders der oft im Agr.-Blut gefundene Streptoc. haemolyticus macht einmal Erysipel dann wieder Nephritis, Tonsillitis oder Endokarditis. Dies hat, wie besonders in neuerer Zeit amerikanische Forscher fanden, seine Ursache in einer besonderen Affinität einzelner Bakt.-Stämme zu verschiedenen Organen. Rosenow injizierte Tieren einen aus einem Magengeschwür gezüchteten Streptococcenstamm und erlebte wieder ein Magengeschwür, aus welchem er den eingespritzten Stamm züchten konnte. Von diesem Gesichtspunkt aus kann also auch Agr. von den verschieden-

sten Bakt. verursacht werden und es ist in keiner Weise für das Verständnis hindernd, wenn wie bei Brocher, einmal Pneumococcen, ein andermal coli, und dann wieder Paratyphus B Bazillen im Blut gefunden wurden. Wir müssen uns eben unter den einzelnen Bakt.-Arten besonders myelo-affine Stämme vorstellen. Ich möchte nicht behaupten, daß die im Blut jeweils nachgewiesenen Bakterienstämme jedesmal die primären Urheber der Agr. waren, denn es ist verständlich, daß wenn einmal die granulocytäre Abwehr erlahmt ist, auch alle anderen Erreger in die Blutbahn gelangen können. Bekannt ist das Vorkommen von Strepto- und Staphylococcen im Blut ante exitum bei schwerster Phthise.

Staemmler führen jene Fälle von Agr. zur Annahme einer primären Knochenmarkserkrankung, welche ohne irgend eine Rachenveränderung und ohne irgendwelche subjektiven Krankheitserscheinungen schon frühzeitig hochgradige Herabsetzung der Granulocytenwerte zeigen. Kommerell brachte kürzlich einen einschlägigen Fall einer 42jährigen Frau, bei der die Agr. rein zufällig entdeckt wurde. Auch Reye beschreibt einen ähnlichen Fall. Hier ging ein 3 Monate langes latentes Stadium mit hochgradiger Leukopenie dem Ausbruch der stürmischen Erscheinungen voraus. Wieweit vor dieser Beobachtung aber andere infektiöse Prozesse hereinspielen, entgeht unserer Beobachtung. In Kommerell's Fall bestand gleichzeitig Asthma bronch. und ich erinnere hier an von Romberg's Anschauung, der bei derartigem Asthma stets zunächst an im Körper verborgene Eiterherde, besonders in den Tonsillen, denkt.

Paul Chevallier hat in frühesten Stadien der Agr.-Blutuntersuchungen angestellt, aber nie Veränderungen im Sinne Reyes und Kommerells gefunden. Staemmler's Fall dauerte vom Anfang der ersten Erscheinungen bis zum Exitus nur 1½ Tage, der Verfasser ist daher der Ansicht, daß das Fehlen der granul. Formen, sowie der Knochenmarksbefund auf einen viel früheren Beginn der eigentlichen Knochenmarkserkrankung schließen lassen. Die vorgefundenen Veränderungen im Mark mußten schon wesentlich eher vorhanden gewesen sein und auch die Leucocyten können nicht in dieser kurzen Zeit aus dem Blute verschwinden.

Der Vollständigkeit halber sei noch Marchand's Ansicht über das Zustandekommen der Agr. erwähnt. Er macht ätiologisch einen status thymiolymphaticus verantwortlich. Man fand aber bei der Sektion typischer Agr.-Fälle nie Hyperplasie lymphoider Organe.

Aus der Stellungnahme zu den vorher besprochenen Ansichten über die Ätiologie der Agr. geht hervor, daß die Mehrzahl der Autoren in letzterer keine Erkrankung sui generis sehen, sondern nur einen Symptomenkomplex, wie er für bestimmte schwere infektiöse und toxische Prozesse typisch ist.

Hueber, Brogsitter und v. Kress, v. Domarus, Leuchtenberger, Imre Barta und Gedeon Erös, Jagic und Spengler, Lasch, Christof und auch wir stehen auf dem Standpunkt, in der Sepsis die primäre Ursache des Leukocytenschwundes suchen zu müssen. Beweisend sind doch jene positiven Bakterien-Befunde. Sie stellen zwar gegenüber den negat. Ergebnissen die Minderheit dar, sagen uns aber doch viel mehr über die Natur der Agr. aus. Auch Brogsitter betont, wie ganz allgemein einige positiven Fälle ausschlaggebender sind, als viele negative.

Die Anamnesen mit den stets nachweisbaren Vorkrankheiten infekt. Art sind ein sicherer Beweis für die primäre infektiöse und toxische Ursache der Agr. Besonders ein Fall Stettner's ist sehr lehrreich. Ein Kind erkrankt an Erysipel. Dann an einem Serumausschlag, das Blutbild zeigte anfangs die normale Reaktion mit Neutrophilie, nach wenigen Tagen später völligen Leukoschwund, bei verstärkter Tätigkeit des lymphat. Apparates. Die „Zunehmende Belastung" (Stettner) lähmt die Granulopoese. Auch nach Marchard greift in diesen Fällen der Infekt den granulopoetischen Apparat an und reizt gleichzeitig den lymphatischen.

In der ausführlichen Schilderung von Brogsitter und von Kress tritt an Hand zahlreicher Fälle deutlich zutage, daß es sich bei Agran. um die klinische Phase einer Sepsis handelt, wie Spengler sich ausdrückt, nämlich um „eine abnorme Reaktion des Knochenmarks auf Grund einer Infektion".

„Die Dinge liegen so, daß wir bei den schweren Infektionen mit der Blutuntersuchung zu spät kommen. Das drohende Versagen des myeloischen Apparates tritt bei der ersten Zählung meist schon in auffallend niedrigen Leukocytenzahlen zutage. Das Stadium gesteigerter lymphatischer Reaktion erreichen wir noch ganz häufig; kommen wir mit der Zählkammer noch später, so kann es sein, daß wir die äußersten Zahlen in der Blutbahn und dazu eine hochgradige Lymphopenie antreffen." (Brogsitter und v. Kress.)

Auch Hoff erwähnt, daß die engste Verbindung zwischen Agr. und Sepsis besteht. Eine Leukopenie mit verringerter Zahl der myeloischen Zellen findet sich oft als zweite Phase bei zahlreichen klinischen Zuständen wie Infektionskrankheiten, entzündlichen Prozessen, vor allem aber — und dann besonders hochgradig — bei Eiterherden im Körper und septischen Erkrankungen. Die erste Phase zeigt die gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocytose auf den inf. Reiz hin. Chronische oder überaus starke Reize führen dann zu einer Lähmung des Knochenmarks, deren extremster Grad die Agr. darstellt. Nach Naegeli (b. Brocher) wird bei Infektionskrankheiten „die Art der Abwehrreaktion des Körpers von seiten des Blutes und Knochenmarks bestimmt durch die Menge der Toxine und die Virulenz der Erreger". Schwache und mäßige Virulenz erzeugt

mäßige Reaktion, schwere und starke Einwirkung auf den Organismus (tox. od. bakteriell) zuerst starke Reaktion, die dann in Lähmung übergehen kann. So ist wohl die Agr. von Schultz nicht als Erkrankung sui generis anzusehen. Zu diesen chronischen Einwirkungen, den Organismus für die Agr. vorbereitenden Schädigungen gehört sicher auch die Tuberkulose und die Malaria. Ugriumow (in Brogsitter) beschreibt einen Fall mit extremer Leuko- und Lymphopenie und fand Malariaplasmodien im Blut. Wie eine Agr. durch eine Malariakur ausgelöst wird, schildert uns Meyer: Bei einem 21 Jahre alten Mann wird sekundäre Lues festgestellt. Er bekommt 16 Spritzen Bismogenol und im ganzen 2,7 gr. Salvarsan; zur Abkürzung des Verfahrens wird eine Malariakur gemacht mit einem Stamm, der bisher von anderen Patienten gut vertragen wurde. Nach typischem Fieberverlauf suchte man das Fieber mit Chinin abzustoppen, dies gelingt aber nicht, es bestand weiterhin starkes Krankheitsgefühl. Eine vorgenommene Blutuntersuchung ergab nun die Diag. Agr. und man dachte zunächst an Salvarsanschäden. Auf Thiosulfat trat auch schließlich Besserung ein. Als man nach einiger Zeit wieder Sa. verabreichte, stellte sich keine Agr. mehr ein. Bei diesen anfangs gegebenen geringen Sa.-Mengen konnte doch Sa.-Schaden gar nicht in Frage kommen. Solche und ähnliche Beobachtungen sind in letzter Zeit wiederholt gemacht worden.

Brogsitter führt einige Fälle von Agr. im Anschluß an Tbc. an und Kathan konnte autoptisch bei einer klinisch diagnostizierten Agr. Lebertuberkel feststellen, deren Alter auf etwa 3 Wochen geschätzt wurde.

Allein aus der Tatsache heraus, daß die Agr. in keiner Weise auf Röntgenstrahlen reagiert — Zikowsky sah unter sehr vielen bestrahlten Fällen keinen Erfolg — glaubt letzterer, eine primäre Knochenmarkserkrankung ausschließen zu können. Wenn dies noch kein Beweis für die primäre Sepsis ist, so lassen sich doch nach Meinung zahlreicher Beobachter die klinischen Bilder und auch die pathol. anatomischen Befunde der Agr. zwangslos in den Rahmen einer Sepsis hineinpassen. Eine aleukocytäre Sepsis von der Agr. differentialdiagnostisch abzugrenzen, erscheint mir überflüssig, da ich beide für identisch halte.

„Die Bindeglieder von der Schultz'schen Agr. zur landläufigen Sepsis bilden unstreitbar all die zahlreichen Allgemeininfektionen mit leukopenischem Blutbefund, ferner viele der als Agr. bezeichneten Fälle, die im Anfang der Krankheit noch verhältnismäßig hohe neutrophile Zahlen aufwiesen." (Brogsitter und v. Kress.)

Mit Benatt und Pfeuffer rechnen wir auch jene schweren, immer sehr stürmisch verlaufenden und zum Tode führenden Fälle von Grippe zum agr. Symptomenkomplex. Beide Autoren

zitieren einen Fall, der abgesehen von den fehlenden Rachenveränderungen unter den gleichen Erscheinungen wie sie Schultz von seiner Agr. verlangt, in einem Tag zum Tode führte. Bei der Obduktion fand man die oben besprochenen Lebertuberkel. Hier trat also Grippe unter dem Zeichen einer Agr. zutage, letztere unverkennbar als die Folge der schweren toxischen Schädigung.

Das typische Verhalten der Leukoverschiebung bei infektiösen Prozessen hat Schilling eingehendst beobachtet. Er unterscheidet bei akuten inf. Prozessen gewöhnlich 4 Stadien: 1. Prodromale Vorschwankung, 2. Neutrophile Kampfphase, 3. Monocytäre Ueberwindungsphase, 4. Lymphocytäre Heilphase. O. Franke konnte an Hand von fast täglich vorgenommenen Blutuntersuchungen bei einem unter dem Symptomenbild der Agr. erkrankten Patienten im wesentlichen diese Stadien verfoglen und kam auch somit zu dem zwingenden Ergebnis, daß die Agr. eng mit der Infektion und ihrer Wirkung auf das Knochenmark in Zusammenhang steht. Es war jener Fall Frankes von rezidivierender Agr., der in den letzten Untersuchungen der ersten Attacke eine langsam sich entwickelnde Anämie zeigte.

Werner Schultz lehnt es ab, die Lues und antiluische Behandlung ätiologisch in Verbindung zu bringen mit echter Agr. In einigen Fällen der Literatur kann man jedoch nicht umhin, anzunehmen, daß eine Agr. durch eine bestehende Lues oder ihre Behandlung entstanden ist. Auch bei Brogsitter und v. Kress finden wir diese Tatsache. In erster Linie denkt man hier an die Schädigung der Syphilis-Spirochäte. In weitaus der Mehrzahl der Fälle wird bei vorhandener Lues die Agr. durch eine spezifische Behandlung ausgelöst. Die meisten einschlägigen Arbeiten stammen aus den dermatol. Kliniken.

Steiner berichtet uns aus einem Referat von J. K. Mayr Mü. von insgesamt 18 Fällen in der Literatur, bei denen es im Verlauf einer Lues und der antiluischen Behandlung zu einem agranulocytotischen Symptomenkomplex kam. Meist waren es junge Frauen, die mit Sa. behandelt wurden; Wismut und Quecksilber kam weniger in Frage. Auffallend dabei war, daß von 12 wiederholt behandelten Personen 10 frühere Kuren anstandslos vertrugen und Mayr bringt dies in Zusammenhang mit einer individuellen Dispositionsschwankung. A. Meyer beschreibt einen Fall eines mit 14 Spritzen Sa. behandelten Mannes. Neun Tage nach der letzten Spritze trat akut hohes Fieber und schwerstes Krankheitsgefühl auf. Im weiteren Verlauf entsteht ein typischer Befund wie bei Agr. von Schultz mit ausgedehnten Nekrosen, nach der Röntgenbestrahlung trat Heilung ein. Thoma, Kastlin, v. Domarus und Landsberg veröffentlichten gleiche Fälle, durch Sa., Mesurol, Quecksilber und Wismut entstanden. Der Agr. vollkommen identische Zu-

standsbilder wurden bei der therapeutischen Verabfolgung von Arsphenamin, einem amerikanischen Salvarsanpräparat gesehen, sowie bei dem deutschen Spirocid. Der den Leukoc.-Schwund hervorrufende und vielen dieser Präparate gemeinsame Bestandteil ist der Benzolkern. Eine andere Wirkungsweise dieses Benzolkerns und des Salvarsans kennen wir von der sogenannten Frank'schen Aleukie oder Panmyelophthise her. 1915 beschrieb Frank dieses Krankheitsbild, ähnlich der Agr., im Blutbild, aber von letzterer durch eine hochgradige Anämie und Thrombopenie unterschieden, klinisch als einziges Unterscheidungsmerkmal eine in sehr vielen Fällen bestehende, mehr oder weniger ausgesprochene hämorrhagische Diathese. Nach Frank's Auffassung spielt hier die Hauptrolle eine primäre Myelopathie oder Myelotoxikose. Zuerst werden im Knochenmark die Megakariocyten zerstört, es folgt dann eine hämorrhagische Diathese, auch die Granulocyten nehmen ab. Durch die schweren Blutungen entsteht schließlich bei regenerationsunfähigem Knochenmark eine aplastische Anämie. Die Folge des Leukoschwundes ist eine Invasion von Bakterien in den Organismus. Damit findet nach Frank die die Aleukie begleitende Sepsis ihre Erklärung. Sellings und Santessons Tierversuche waren für Frank wegweisend. Es konnte festgestellt werden, daß bei Benzolfütterung im Experiment elektiv zuerst der Granulocyten- und Thrombocytenapparat angegriffen wurde. Nach längerer Zeit schließt sich dann eine Abnahme des Hämoglobins und der Zahl der roten Blutkörperchen an. Beim Tier scheint die Zeit meist nicht auszureichen, als daß es zu einer richtigen Panmyelophthise kommen könnte. Nach Schmittmann sterben die meisten Tiere bald nach dem Leukocytenabfall und so ist es leicht erklärlich, daß Orzechowski im Tierversuch nur Leukocytenabnahme bei sonst völlig normalem Blutbefund sah, also ein Bild reinster Agr. Vergleiche auch die Angaben unter der Rubrik rotes Blutbild. Wir treffen also bei Benzolvergiftung sowohl den agr. Komplex, also auch das Bild der Panmyelophthise und müssen die Agr. in diesem Fall als Vorstufe der Aleukie betrachten. Was das Tierexperiment zeigt, bestätigen uns auch die protrahierten Fälle von Agr., wie sie aus infekt. Ursachen und auch medikamentösen Schäden heraus entstehen. Bock und Wiede beobachtete bei Bi, Hg, Neosalv. und Benzol eine „kaleidoskopische" Fülle möglicher Hämatotoxikosen und sehen in den Einzelbildern nur „Spielarten einer allgemeinen Schädigung der blutbildenden Gewebe, denen kein spezifischer, von Gift zu Gift wechselnder Wirkungsmechanismus zugrunde liegt." Somit verliert die Agr. den Charakter einer selbständigen Erkrankung. Die Aleukie nach Frank ist eine fortgeschrittene Agr., beide können durch primäre Sepsis oder Intoxikation entstehen. Wir (auch Thums) lehnen sowohl die Agr. als auch

die Aleukie als primäre Knochenmarkserkrankung ab. Rein symptomatologisch und auch pathologisch anatomisch besteht zwischen beiden kaum ein Unterschied. In der Literatur der Aleukie fand ich Fälle ohne hämorrh. Diathese (Stern und Hartmann), bei beiden Krankheitsbildern besteht ausgesprochene Nekrosetendenz, bei beiden kann man sowohl in vivo als auch postmortal in den Organen und im Blut Bakterien nachweisen. Thums fand bei Aleukie Streptococcen in der Milz, Philiptschenko Darmgeschwüre, Oesophagus- und Lymphdrüsennekrosen. Zweifellos sind reine Fälle von beiden Krankheitsbildern selten. Brogsitter und v. Kress brachten eine Zusammenstellung aller unter dem Titel „Agr." veröffentlichten Fälle, die sicher keine waren im strengen Sinne Schultz's. Gerade diese Uebergangsfälle sind sehr überzeugend dafür, daß die Werner Schultz'sche Krankheit und die Frank'sche Panmyelophthise — um mit Philiptschenko zu sprechen — „nicht als nosologische Einheiten anzusehen sind, sondern nur individuelle Variationen der betreffenden biologischen Reaktion von Seiten des Organismus auf verschiedene Schädlichkeiten vorstellen. Diese Schädlichkeiten greifen dann den einen, dann den anderen Teil des hämopoetischen Gewebes in höherem Maße an, oder hemmen den Uebertritt dieser oder jener Zellen in das zirkulierende Blut". Bock und Wiede suchen das elektive Befallensein der einzelnen Systeme des Knochenmarks nach individuell-konstitutionellen, sowie rein quantitativen Gesetzen zu erklären. Dabei kann ein und dieselbe schädliche Noxe einmal eine Agr., dann wieder eine Aleukie und alle zwischen diesen Bildern denkbaren Uebergangsformen erzeugen.

Da — wie oben bereits gesagt — die reinen Formen selten sind, halte ich Zergliederung aller Hämocytotoxikosen nach Bock und Wiede für entbehrlich, denn die erreichen nur den Zweck, all die vielen Uebergangs- und Grenzfälle in ein eigenes Fach unterzubringen, etwas prinzipiell Neues wird aber damit nicht gebracht. Je nach isolierter und kombinierter Beteiligung der einzelnen Knochenmarkssysteme unterscheiden Bock und Wiede: Aplastische Anämie, Athrombie, thrombopenische Anämie, Agranulocytose, Aleukie, thrombopenische gran., thrombopenische Aleukie, Amyelhämie und Azythämie.

In allen Agr.-Fällen, bei denen wir eine chemisch-toxische Noxe ausschließen können, denken wir an eine infektiöse. Daher lehnen wir eine Einteilung nach Schultz in eine symptomatische und idiopatische Agr. ab. Viele Autoren teilen diese Ansicht nicht, schon allein aus der Tatsache heraus, daß die durch bekannte Gifte hervorgerufene Agr. prognostisch günstiger sei.

Bock und Wiede stellen für die sogenannten symptomatischen Formen eine Hypothese auf, wonach die Giftwirkung

genau so wie bei den idiopatischen Agr. zwar auch am Blutbildungsorgan angreift, aber etwas peripherer, sie blockiert den Ausschwemmungsmechanismus. Bei der „idiopat. Agr." ist eine primäre Schädigung der unreifen Mutterzellen begründet.

„Den Beweis einer wirklichen Sonderstellung der idiopatischen Formen müßte die Besonderheit ihres Krankheitsmodus erklären und dieser Beweis steht eben noch aus." So ist denn die Grenze zwischen idiopatischer und symptomatischer Erkrankung eine rein willkürliche. (Bock und Wiede.)

Zum Schluß möchte ich noch über einen in der Literatur einzig dastehenden Fall berichten: (Nürnberger med. Gesellschaft Dr. Wimplinger): Im Anschluß an eine Jodüberdosierung stellte sich ein agr. Symptomenkomplex ein, für den anderweitig keine andere Ursache verantwortlich gemacht werden konnte.

Eingangspforten für die Erreger.

Da in vielen Fällen von Agr. eine Angina im Vordergrund steht, herrscht vielfach unter den Autoren die Meinung, daß die Erreger nur auf tonsillogenem Weg in die Blutbahn gelangen können. Diese Ansicht kann man damit widerlegen, daß eben nicht alle Agr. von Angina begleitet werden. Außerdem kann man aus vielen Krankengeschichten entnehmen, daß an anderen Körperstellen, meist war es die äußere Haut, Sepsisherde nachweisbar waren. Allerdings wird wohl von den Sepsiserregern der tonsillogene Weg bevorzugt.

Von Domarus erlebte eine Infektion von einer Punktionsstelle aus, Zikowsky von einem Eiterherde im Schenkel, ferner von einer Verletzung der äußeren Haut und einem Eiterherd in der re. Niere aus. Wir selbst konnten ein Mädchen beobachten, bei dem eine Bakterieninvasion von einem intertriginösen Ekzem aus in das Blut erfolgte. Tritt in solchen Fällen jetzt später noch eine Angina hinzu, so ist letztere sicher eine sekundäre Erscheinung und als Zeichen der fortgeschrittenen Allgemeinerkrankung zu bewerten. Manchmal (Jagic u. Spengler) wird auch der lymphatische Rachenring als die primäre Eingangspforte angeschuldet. Kommt es dann zu schweren nekrotischen Prozessen im Rachen und an den Schleimhäuten, so soll dies nach Ansicht vieler Autoren die sekundäre Folge des Leukoc.-Schwundes sein, dem Körper fehlt die richtige Abwehrkraft, den bakteriellen Einflüssen zu widerstehen.

Gelangen vom primären Sepsisherd aus nun die Erreger und ihre Toxine ins Blut, so wird „der Komplex gelähmt, der normal durch Abgabe von Stoffen — vielleicht hormonaler Art — den Knochenmarksreiz besorgt und die Ausschwemmung granulocytärer Elemente regelt. Das zuerst noch ge-

sunde Knochenmark wird blockiert und somit ein Schwund der granul. Elemente in der Blutbahn bewirkt. Hält diese Blockade an, so kommt es auch zu einer Schädigung des Knochenmarks." (Zikowsky.) Die nächste Phase ist dann die Nekrosebildung.

Differentialdiagnose.

Die Rachenveränderungen bei Agr. zeigen große Aehnlichkeit mit Di., und viele Autoren, vor allem Zikowsky, mit außerordentlich reichem Material erlebten, daß die meisten Agr.-Kranken mit der Diagnose Di. in das Krankenhaus eingewiesen wurden.

Diff. diagnostisch kommen Erkrankungen in Frage, die oft enorm schwer von Agr. abzugrenzen sind. Ja manchmal gelingt es nur auf Grund des path.-anat. Befundes, die Diagnose zu stellen. Mehrere Fälle konnten selbst nach der Sektion noch nicht geklärt werden und wurden von den einen Autoren zur Agr. gerechnet, von anderen wieder abgelehnt.

Zunächst werden wir zur Frage Agr. und Sepsis Stellung nehmen. In vielen Autorenkreisen herrscht die Ansicht, daß beide Erkrankungen nichts miteinander zu tun haben. Für gewöhnlich zeigt ja die Sepsis im Blutbild eine Leukocytose, dabei relat. Neutrophilie mit Linksverschiebung. Die Meinungen über das Verhalten der Blutplättchen sind geteilt. Schultz verlangt zwar bei Sepsis Thrombopenie und daher häm. Diath., bei der echten Agr. normale Werte und fehlende Hautblutungen. Aus Früherem wissen wir, daß Thrombopenie nicht die häm. Diathese macht. Nimmt man einen sehr strengen Standpunkt ein, so kann man alle als echte Agr. bezeichneten Fälle ablehnen, wenn keine zahlenmäßigen Angaben über Thrombocytenwerte gemacht wurden, denn was das rote Bl.B. betrifft, so ist eine fortschreitende Anämie bei Sepsis bekannt und die ursprüngliche Ansicht über das Fehlen von Schädigungen des erythrop. Apparates bei Agr. läßt sich nicht in jedem Falle mehr aufrechterhalten.

Hochgradig toxische Formen der Sepsis können nun mit einer Verminderung der Leukoc. mit abs. und sogar relat. Verminderung der Neutrophilen einhergehen. Solche Fälle haben dann meist eine sehr ungünstige Prognose. Diese der Agr. äußerst ähnlichen Bilder werden aber meist als echte Formen abgelehnt, vielfach aus dem einen Grund, weil entweder die Eintrittspforten der Erreger bekannt sind, oder aber leichte Grade von Anämie vorhanden sind, was nach Schultz, Weiss u. A. stets der Beweis gegen die Annahme einer Agr. ist.

Die Aehnlichkeit solcher Fälle mit der Agr. zeigt folgender Fall Feers (Hueber):

Eine 59 Jahre alte Frau fühlt sich seit etwa 5 Monaten nicht mehr recht wohl. Neben Schwäche und Mattigkeitsgefühl bestehen noch Schwellungen und Schmerzen im Knie-

gelenk. Die Tonsillen o. B. Leuko 900. Lympho. 94,7 %. Neutro 0 %. Erytro. 3,96 Mill. Hb. 74 %. Im Blut Streptococcen. Nach kurzer Zeit Exitus. Die Granulocytenzahl spricht gegen eine Sepsis. Die vorhandenen Dickdarmnekrosen sprachen für Agr. Man kann in diesem Fall bei der Entscheidung ob Sepsis oder Agr. geteilter Meinung sein.

Aehnlich gelagerte in der Lit. beschriebene Fälle — meist als sogen. Grenzfälle oder Uebergangsfälle bezeichnet — lassen es nicht für angebracht erscheinen, die Agr. ätiologisch von der Sepsis loszutrennen.

Brogsitter und v. Kress nehmen zur Frage Agr. und Sepsis folgende Stellung ein: „Die Bindeglieder von der Agr. zur landläufigen Sepsis bilden die zahlreichen Allgemeininfektionen mit leukopenischen Blutbefunden, ferner viele als echte Agr. bezeichneten Fälle, die am Anfang noch verhältnismäßig hohe Leukowerte zeigen." Die zuletzt genannten Autoren zählten bei einem Fall von einwandfrei nachgewiesener Streptoc.-Sepsis anfangs 2500 Weiße mit 55 % Neutorph. und 45 % Lympho., wenige Tage nachher nur mehr 1800 Weiße mit 24 % Neutroph. und 74 % Lympho.

Jagic erwähnt den Typhus abdom. mit Recht als Ueber gang zur Agr. Neben diesem ist noch als weitere Allgemeininfektion die mit Leukopenie einhergehende Miliartbc. und die echte Grippe zu nennen.

Von mancher Seite aus wird darauf aufmerksam gemacht, daß sich die meisten Agr. zwangslos in das Bild einer Sepsis einreihen lassen. Auch wir konnten dies nachprüfen und da nach unserer Ansicht die Agr. nur eine bes. Reaktionsform der Sepsis ist, hat es wenig Berechtigung von einer Diff. Diagnose zwischen Agr. und Sepsis zu sprechen. Am treffendsten finde ich daher, wenn man von einer gewöhnlichen Sepsis, die Sepsis mit „agr. Symptomen-Komplex" abgrenzt, wie Zikowsky seine Agranulocytosen bezeichnet.

Unter Berücksichtigung geringer Abweichungen im Blutbild darf man klinisch gleiche oder sehr ähnliche Krankheitsbilder nicht voneinander trennen. Das Blutbild ist einem dauernden Wandel unterworfen und gibt uns nur Auskunft über einen momentanen Zustand. Untersucht man, bei ihrem klinischen Ablauf nach gleichen oder fast gleichen Krankheitsbildern, zu verschiedenen Krankheitsphasen die Blutbilder, so zeigen diese — miteinander verglichen — naturgemäß ganz verschiedene Befunde. Dieselben berechtigen nun nicht zur Annahme, daß es sich um differente Krankheiten handelt.

Unter diesem Gesichtspunkt haben wir vor allem die Frank'sche Aleukie oder Panmyelophthise (Aleukia hämorrh.) in Diff. Diagnose zur Agr. zu betrachten.

Die klinischen Symptome sind fast übereinstimmend mit der Agr. Sie unterscheidet sich in ihrem ausgesprochenen

Stadium von echter Agr. durch vorhandene hämorrh. Diathese, Anämie, Thrombopenie und verminderte Megarkariocytenzahlen. Nach Frank handelt es sich um eine primäre Myelopathie, wodurch die sehr empfindlichen Megark. zugrunde gehen. Die Folge soll eine häm. Diathese sein, die die Anämie verursacht. Nun — verschwinden noch die Granuloc. — ist den Erregern der Sepsis Tür und Tor geöffnet. Die Sepsis ist als sekundär, die Myelotoxikose als primär zu bezeichnen. Jagic und Spengler, Donath und Saxl (letzterer bei Brogsitter) stimmen damit nicht überein und auch wir schließen uns der Ansicht letzterer wohl an, wonach die Infektion das primäre der ganzen Erkrankung ist, welche Anämie und Blutungen verursacht. Die Panmyelo. ist wie die Agr. ein Symp.-Komplex einer schweren Infektion und Intoxikation.

Imre Barta und Gedeon Erös veröffentlichten einen Fall, welcher der Frank'schen Aleukie vollkommen gleicht:

55 Jahre alter Landwirt. Kurz vor der Krankenhausaufnahme ein Erysipel. Seit dieser Zeit nicht mehr ganz wohl. Appetitlos. Aufnahmebefund: am rechten Schenkel zwei linsengroße Blutungen. Rachen o. B. Temp. 38,9. Blutbild: Rote 1 160 000 Leuko. 1800 Hb 27 % Index 1,2 Neutroph. granul. Leuko. 11 % Lym. 89 % Thrombo. 110 000, keine kernhaltigen Roten. Rumpel-Leede negat. Nach wenigen Tagen Temp. 40, Blutbild: 81 000 Thromb., sonst unverändert. Am Augenhintergrund kleine Netzhautblutungen. Im Blut lassen sich Strept. hämol. züchten. Nach einiger Zeit treten an den Gliedmaßen zahlreichere linsengroße Blutungen auf. Rotes Blutbild 810 000 Rote, 960 Weiße, davon 93 % Lym. und 7 % Neutr. Rumpel-Leede +. Schließlich noch 400 Weiße und 40 000 Thrombo. Am gleichen Tage Exitus.

Sektion: An den Ellbeugen Blutungen, leichter Ikterus. Im Epikard Blutungen. Im Magen fanden sich ausgedehnte Nekrosen mit dicken Belägen bedeckt. Bei Entfernen derselben tiefe Ulcerationen. Im Dickdarm überall verstreut kleine dunkelrotverfärbte Flecke. In der Milz, der Niere und den Magenveränderungen konnten Strept. gefunden werden.

Ohne Zweifel war diese Krankheit eine von einem Erysipel ausgehende durch Strept. verursachte Sepsis. Da bei stetiger Abnahme der Roten keinerlei Jugendformen anzutreffen waren, handelte es sich auch um eine aplastische Anämie, die neben dem Granuloc.-Schwund einherlief. Im obigen Fall bestand die von Frank angegebene Trias: Morbus makulos. Sepsis und aplas. Anämie. Die vorhandene verschorfende Gastritis wurde früher schon in einigen schweren Sepsisfällen beobachtet und ist auch bei Agr. gesehen worden, ferner bei Di. und Ty. abdom. Bei Strept. Sepsis im Kindesalter sind diphtherische Veränderungen im Dünn- und Dickdarm ziemlich häufig. Von der Agr. her sind sie uns sehr geläufig.

Mit den bei Aleukie in den Organen gefundenen Bakterien, mit der Verminderung der Leukoc. und den vorkommenden Intestinalulcerationen und Nekrosen, sowie den gangr. Prozessen im Rachen haben wir also der Agr. identische Bilder. Was nun die Hautblutungen anbelangt, so sind in letzter Zeit auch Aleukien beschrieben worden, bei denen diese fehlen, die Blutplättchenzahl ist normal oder vermindert gewesen. Diese Fälle sind für uns wegweisend und bestätigen den inneren Konnex zwischen Panmyelophthise und Agr. Bei manchen Beispielen ist die Trennung, ob es sich um Agr. oder Aleukie handelt, nicht möglich und diese Grenzfälle führen uns zu der Annahme, daß Uebergänge vorkommen, daß also eine Agr. in eine Aleukie übergehen kann. Die Folge ist, daß eine von beiden Krankheiten ihre Selbständigkeit verliert. Es ist klar, daß nur eine Agr. in eine Aleukie übergehen kann, da letztere als der höhere Grad der inf. tox. Schädigung anzusehen ist. Wir haben auch die Erfahrung gemacht, daß der Benzolkern nicht immer eine Aleukie, sondern — wenn auch seltener — eine Agr. verursachen kann. Curschmann, Thoma und Santesson sahen bei Sa.-Behandlung eine Agr. auftreten. Interessant sind in dieser Weise die Untersuchungen von Brocher. Benzol macht bei Mensch und Tier gewöhnlich Aleukie. Bei Tier findet man nun folgende Vorgänge. Zuerst hat man eine leukoc. Reizphase, die gran. Formen mehren sich. Schließlich folgt eine allgemeine Leukopenie mit dann einsetzender Verminderung der Roten. Zur Zeit des Leukoabfalles gehen nun die meisten Tiere ein. Sie bleiben also bei einem rein agr. Blutbild stehen. Wir sehen also klar, daß der Reizung die Lähmung folgt. Diesen Uebergangsschritt von Reiz zum Versagen des leukopenischen Apparates konnte man bei Menschen nicht fassen. Brocher untersuchte nun die Belegschaft einer Druckerei, die mit Benzol arbeitete. Unter den Arbeitern war kurz vorher einer an Aleukie gestorben. Die Untersuchung ergab nun, daß das rote Blutbild noch völlig normal war, während der Leukoc.-Apparat schon alteriert war. Die Roten waren zum größten Teil basophil granul. und an Zahl manchmal sogar vermehrt. Später nehmen sie dann ständig ab. Man kann also auch sagen, daß der im Vollbild der Aleukie vorhandenen aplastischen Anämie eine Reizphase des erythropoetischen Apparates vorangeht. Ja vielfach sind zu Anfang auch die Thromboc. vermehrt. Was für das Benzol gilt, gilt auch für das Salv. Maßgebend kann also nur der Zeitpunkt der Blutuntersuchung sein. Beschränkt sich die schädliche Einwirkung nicht nur auf den leukocytären Apparat, sondern geht auch auf den erythropoetischen über, so entsteht aus dem Bild der Agr. die Panm. von Frank, wenn auch die Thromboc. mit zugrunde gegangen sind. Zusammenfassend schließen wir uns der Meinung Spengler's an, daß die Uebergänge von Agr.

zur Aleukie beweisen, daß beide Erkrankungen nichts anderes sind, als abnorme Reaktionen des Knochenmarks auf infektiöse Reize hin. Auch Imre Barta und Gedeon Erös lehnen die Aleukie als selbständige Erkrankung ab. Wir erkennen die Aleukie genau so wie die Agr. als Zustandsbild einer Sepsis an und werden nur in diesem Sinne von einer Diff.-Diagnose zwischen den beiden ersteren sprechen. Der Unterschied liegt im zeitlichen Ablauf und in der hämatologischen Auswirkung.

Dies leitet uns hinüber zum Krankheitsbild der aplastischen Anämie, die als eine Erkrankung sui generis angesehen wird und erstmalig 1888 von Ehrlich beschrieben wurde. Er fand nach einer starken Blutung keinerlei regeneratorische Tätigkeit in Form von Ausschwemmung unreifer roter Zellfomen von Seiten des Knochenmarks vor. Manche Forscher halten die aplastische Anämie nicht für eine bes. Form der Anämie, sondern denken an hämolytische Vorgänge. Vieles spricht aber gegen einen erhöhten Blutzerfall. Man nimmt heute vielfach an, daß ein toxischer oder infektiöser Angriff auf das erythr. System erfolgt, welcher schließlich erlahmt. Reine Rormen der apl. An. sind überaus selten, dagegen treffen wir in Verbindung mit schweren septischen Zuständen aplastisch-anäm. Komponenten. Beim aleukämischen Zustandsbild vermissen wir diese kaum jemals. Ich halte es daher nicht für erforderlich, auch für die apl. Anämie eine andere als eine sept. Ätiologie anzunehmen. Es wäre wünschenswert, alle ganz reinen Formen von apl. An. zu veröffentlichen.

Differentialdiagnostisch ist von der Sch.-Agr. noch die sogen. „lymphatische Reaktion" zu unterscheiden. Die Anfangserscheinungen sind die gleichen wie bei Agr. Rachenerscheinungen sind stets vorhanden. Prognostisch ist die lym. R. sehr günstig im Gegensatz zur Agr. Damit ist aber keineswegs erwiesen, daß zwischen beiden Erkrankungen ätiologische Unterschiede bestehen müssen.

Im Blut überwiegen bei erhöhter Gesamtleukozahl die Lympho. Hueber fand einmal 20 000 Ly. Die abs. myeloischen Werte sind stark vermindert, wir treffen da in der Literatur auf Werte, wie sie der Agr. entsprechen. Stursberg zählte bei fast völlig fehlenden Granulocyten gegen 9000 Lymphoc.

Wie aus allem Vorausgehenden zu entnehmen ist, kann man die lymph. Reaktion nicht als gesondertes Krankheitsbild mit eigener Genese ansprechen. Es handelt sich nach allgemeiner Ansicht um einen inf. Zustand. Man kann sagen, daß von der apl. Anämie, von der Aleukie und der lymph. Reaktion die letztere die engste Beziehung zur Agr. hat. In der Literatur sind Fälle bekannt, von ly. Reakt., welche unter den Augen der Beobachter in eine Agr. übergingen. Da wir bei der ly. Reakt. stets verminderte neutroph. Zellen antreffen, muß man

annehmen, daß ein Infekt die Leukoc. zum Verschwinden gebracht hat. Als Ausgleich erfolgte nun eine Ueberproduktion von Lym., welche, nachdem die myelo. Zellen versagt haben, mit der Infektion fertig werden. Unterliegt aber nun auch noch die lym. Abwehr, so entsteht aus der lym. Reakt. die Agr. Zadek schildert uns einen Fall einer Bakteriämie, bei welcher die Leukoc.-Zahlen vor dem Tode nur mehr 900 waren, dabei aber vorwiegend lymph. Elemente. Lindemann kannte einen ganz ähnlichen Fall und bezeichnet ihn als „lymphoidzellige Angina". Zadek's Patient hatte anfangs 13 000 Ly., dabei nur über 200 Neutrophile, eine Anämie und Thrombopenie, ante exit. war nur mehr 12 % HB. Wert vorhanden. Es liegt zu Anfang also eine ly. Reakt. vor, die schließlich in Agr. übergeht und mit Panmyelophthise endet. Ein Patient von Weiß hatte bei der ersten Untersuchung fast 11 000 Ly. gezählt, bei der zweiten nur mehr 5000 bei völligem Fehlen der Granulierten.

Lindemann nimmt an, daß die Gutartigkeit der ly. Reaktion darin besteht, daß trotz der Schädigung des myeloischen Apparates immer noch Granuloc. vorhanden sind, also von dieser Seite aus doch noch eine gewisse Abwehrmöglichkeit vorhanden ist.

Auch liegt der Gedanke nahe, daß es sich bei der ly. Reakt. um eine verhältnismäßig gutartige Infektion handelt, oder daß das ly. System besonders starke Abwehrkräfte entwickelt.

Die bei der lym. Reaktion so vermehrten Lymphzellen haben sicher antiinfektiöse und antitoxische Wirkung. Die Gutartigkeit der Erkrankung sehe ich im Gegensatz zu Lindemann eher in den Lymphoc. Eine Parallele glaube ich in der benignen Form der chron. Tuberkulose zu sehen, die bekanntlich mit einer Vermehrung der Ly. einhergeht.

Brogsitter und v. Kress fanden bei reichlichem Material und ausgedehnten lit. Studien viele fließende Uebergänge von der ly. Reakt. über die Agr. zur Aleukie oder besser Panmyelophthise. Solche Uebergangsformen finden wir vor allem in solchen Fällen, bei denen sehr zahlreiche Blutbilder angefertigt wurden. Haben wir ein einziges Blutbild vor uns, so ist die Entscheidung nicht schwer, um was es sich handelt. Dann fällt es leicht, die ly. Reakt. von der Aleukie oder der Agr. zu trennen. Werden aber nun, wie ich es bei manchen Forschern angetroffen habe, fast täglich Blutbildkontrollen gemacht, so ändern sich im Verlauf der Erkrankung meist sehr bald die zuerst als reine Formen angesehenen Krankheitsbilder. Eine ly. Reaktion geht so allmählich in eine Agr. über, wenn sie nicht über lang oder kurz zur Ausheilung kommt. Die Entscheidung, ob es sich um eine Agr. oder eine ly. Reakt. handelt, kann manchmal sehr schwer fallen, besonders in den Agr.-Fällen, die normale oder leicht erhöhte abs. Lymph.-

Zahlen haben. Der ätiologische Zusammenhang zwischen Aleukie, Agr. und Lymph. R. ergibt sich zwanglos aus den vielen Uebergangsfällen; ferner aus der Tatsache, daß eben reine Formen der genannten Erkrankungen selten sind. Brogsitter beweist, daß in Zadeks Fall das gesamte Krankheitsbild und auch die hämatol. Befunde ganz gut sowohl in eine Aleukie als auch in eine Agr. oder lymph. Reakt. hineinpaßten.

Da die reinen Formen der besprochenen Erkrankungen selten sind, da ferner die vorgefundenen Blutuntersuchungen, die diese Krankheitserscheinungen kennzeichnen sollen, während des Verlaufes wechseln, halte ich die Differenzierung der „Hämatotoxikosen nach Bock und Wiede für entbehrlich, halte es aber im Gegensatz zu diesen Autoren für durchaus förderlich, weitere Publikationen über diesen ganzen Komplex zu bringen.

Daß Blutkrankheiten, besonders die aleukämischen Formen der akuten lymph. Leukämie differentialdiagn. gegenüber der Agr. Schwierigkeiten machen können, beweisen viele Fälle aus der Literatur. Die Rachenveränderungen können die gleichen sein, wie bei der Agr. Ulzeröse Prozesse an den Schleimhäuten und das hohe Fieber kennen wir ebenfalls aus der Leukämie. Bakt. Befunde im Blut und in den Organen sind bei der aleuk. Lymphadenose sehr häufig. Bickel's Fall von Leukämie zeigte Coccenembolien in der Milz. Seitdem wir das Bild der lym. Reakt. kennen, betrachten manche Autoren die ly. Leukämien unter einem ganz anderen Gesichtswinkel. Es bedarf noch weiterer Forschungen, ob nicht die Lymphadenose einfach eine gesteigerte lym. Reakt. darstellt und somit beide unter dieselbe Ätiologie fallen. Ugriumow und Idelsohn (in Bickel) berichten über einen Fall von fast vollständiger Agr. verbunden mit acuter lymph. Leukämie. Bei einem ähnlichen Fall fand Lindemann Streptococcen im Blut. Imre Barta und andere Forscher sehen heute in der acuten Leukämie immer die Folgen einer Sepsis. Lindemann vermutet bei lymphoidzelliger Angina eine Systemerkrankung des lymphomonocytären Apparates und stellt sie mit der Lymphoidocytenleukämie qualitativ in eine Reihe, wobei die lymphoidzellige Angina die leichte Art, die Lymphoidocytenleukämie die schwerste Art ist. (Lindemann bezeichnet die gewöhnl. lymphat. Reakt. als lymphoidzellige Angina.) Hueber glaubt nun die Diagnose dadurch entscheiden zu können, daß bei der aleuk. Leukämie stets unreife myeloische Zellen im strömenden Blut zu finden seien, besonders Myeloblasten, die bei Agr. nie beobachtet werden. Heute müssen wir diese Ansicht fallen lassen, denn es wurden mit Sicherheit auch bei Agr. die gleichen Zellen gefunden. Nach meinem Dafürhalten kann nur die Sektion die Diagnose sichern, aus den bei den Leukämien vorhandenen lymphatischen oder myeloischen In-

filtraten und Metaplasien. Aus diesem Gesichtspunkt heraus gehört Zadeks Fall nicht zur Agr., denn es wurden in der Milz myeloische Metaplasien gefunden. Bei Agr. können wir immer den Leukoc.-Mangel auch in den Geweben feststellen. Die hämorrh. Diathese und Anämie rechnen wir nicht als Beweis gegen eine Agr., sie kommt bei letzterer sowohl als auch bei der akut. aleuk. Lymphadenose vor.

Beziehungen zur gewöhnlichen myeloischen Leukämie sind sehr unwahrscheinlich, zweimal konnte aber im Anschluß an eine Agr. eine akute Myeloblastenleukämie festgestellt werden. Die Umstellung des vorher reinen Agr.-Blutbildes zum leukämischen Blutbefund stand in beiden Fällen im zeitlichen Zusammenhang mit verabfolgten Salv.-Gaben. Brocher denkt an sichere Zusammenhänge zwischen Agr. und nachher auftretenden Leukämien. Schäfer sah eine Agr. mit allerdings höherer Anämie nach achtwöchiger Remission in eine akute Leukämie übergehen.

Im nachstehenden möchte ich nun einige Fälle bringen, die wegen ihres Verlaufs, wegen des eigenartigen Blutbefundes und wegen der Schwierigkeit ihrer diff. diagnostischen Abgrenzung Interessantes bieten.

Es handelt sich um einen Patienten Bickel's, der während seines sechs Monate dauernden Verlaufes Aehnlichkeit mit verschiedenen Blutkrankheiten zeigte, autoptisch schließlich zur ak. lym. Leukämie gestempelt wurde.

19 Jahre alter Maurer, mit Verdacht auf Pneumonie eingewiesen. Vor fünf Monaten Halsschmerzen, seither ständige Blässe und zunehmendes Schwächegefühl. Bei der Einweisung hohes Fieber, subikterisch, Rachen und Tonsillen o. B. Außer leichter Bronchitis war sonst kein krankhafter Befund zu erheben. Im Blut fand sich eine schwere aplst. Anämie ohne wesentliche Veränderung an den Weißen. Zu Anfang 16 % Hb. Rote 700 000, Weiße 2000, Stab. 12. Seg. 49. Lympho. 49. Nach Transfusion, Leberpräparaten und Fowler'scher Lösung: Hb. 30 %. Rote 1 000 000, Weiße 3000, Stab. 2 %, Segment 58 %, Lympho. 40 %, nach weiterer Leberdiät Hb. 45 %. Rote 3 000 000, Weiße 5000, Blutplättchen 120 000, Stab. 1 %. Segm. 53 %. Lympho. 45 %. Mono 1 %. Schließlich kam das rote Blutbild zur Norm. Die Weißen bestanden bei einer Gesamtzahl von 3500 aus 4 % Eos., 5 % Stab., 56 % Segm. und 35 % Lym. Bald trat wieder eine erhebliche Anämie auf, die Weißen hielten sich meist auf einer Höhe von 2—3000 mit 85 %—90 % lymphocytärer Beteiligung. Die letzte Blutuntersuchung ergab 20 % HB. Rote 1 200 000, Weiße 8000 mit 4 % myel. Zellen und 96 Lym. Nach vorübergehender kurzer Besserung trat der Tod ein. Die Autopsie zeigt in den Röhrenknochen gelbes Fettmark mit wenigen roten Inseln. In Niere und Milz, letztere makr. stark vergrößert, waren viele

lymphatische Infiltrate. Coccenembolien in der Milz. Die anatom. Diagnose lautet: „wenn kein leukämisches Blutbild bestand, dürfte es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um leukopenische Leukämie lympht. Charakters handeln. Die Coccenembolien dürften secundärer Natur sein.

Klinisch lag während des Verlaufs eine akute aplastische Anämie vor mit allen typischen Erscheinungen. Vorübergehend trat der agr. Symptomenkomplex auf und path. anat. handelte es sich um eine aleuk. Lymphadenose.

Wie schwer es manchmal ist, die Diagn. Agr. intra vitam zu stellen, zeigt ein Fall Kathan's:

Der 24 Jahre alte Steinmetz, bei dem anamnest. Tbc. in der Familie vorkommt, war früher nie besonders krank. Er hatte nur mehrere Male Mandelentzündungen durchgemacht. Nach einem 8-tägigen Darmkatarrh stellte sich eine Zahneiterung ein, die auf den ganzen Unterkiefer übergriff. Nach kurzer Besserung suchte er das Krankenhaus auf, da er ständig leichtes Frostgefühl, daneben Hals- und Schluckbeschwerden hatte. Am rechten Unterschenkel fand sich eine etwa Markstück großes blaß granulierendes Geschwür, Leisten- und Halsdrüsen beiderseits vergrößert und schmerzhaft, Tonsillen zerklüftet, Ober- und Unterkiefer leicht auf Druck schmerzhaft. Temp. 39, Hb. 45 %, Leukoc. 4500. Man dachte zuerst an Sepsis. Blutkultur zeigte Staphylococcen. Die Schluckschmerzen nehmen immer mehr zu. Die zuerst reaktionslosen Tonsillen röten sich. Das rote Blutbild zeigt 2,5 Mill. bei 6500 Leukoc. Nach kurzer Zeit bilden sich Beläge an den Tonsillen, die sich aber nicht als durch Di.-Bazillen verursacht erweisen. Die weißen Blutzellen sind zu 98 % Lympho. Es wird die Diagnose Angina agr. gestellt. Die Leukowerte bewegen sich jetzt meist um 2—3000, die auf Röntgenbehandlung bis zu 3400 ansteigen. Die niedersten Leukowerte waren 1875. Nach einer rechtsseitigen Otitis media war die Leukoc.-Zahl 2150. Bei einem späterhin erfolgten Leukoanstieg auf 4275 waren 64 % Oxydasen reaction gebend und 36 % Lymphocyten. Mit dem Anstieg der weißen Blutkörperchen heilte das Unterschenkelgeschwür ab. Kurz vor dem Tode aber trat ein kreisrundes Geschwür am Skrotum auf, welches man als typisch zum Krankheitsbild gehörig auffaßte. Das zuletzt angefertigte Blutbild zeigte folgende Differenzierung: Hb. 25 %, Rote 787 000, Leukoc. 2450. Darunter waren: Myeloblasten 9 %, Stab. 14 %, Segm. 11 %, Lymphoc. 66 %. Im roten Blutbild keine veränderten oder jugendlichen Zellen.

Die klinische Diagnose lautete: Angina agran. Sepsis. Hochgradige aplast. Anämie. Endokarditis. Anatomisch stellte sich eine Perniziosa heraus mit erythroplastischem Knochenmark, fettiger Myokarddegeneration, Siderosis der Milz und Leber. Grundlegend war die Sepsis, eine Folge einer Zahn-

eiterung. Trotz der Anämie konnte man im weiteren Verlauf die Diagn. Agr. stellen. Schließlich bildet sich eine aplastische Anämie heraus. Die Sektion endlich überraschte mit der Diagnose: Perniziosa. Eine Agr. im Sinne Schultz'es war es sicher nicht. Der agr. Symptomenkomplex war im ganzen Krankheitsbild nur vorübergehend anzutreffen. Kathan sieht in diesem Fall den Beweis für die septische Genese der Perniziosa, und zwar führte eine Sepsis über den Weg der Agr. zu einer Birmer'schen Anämie.

Ein Fall von Janz verdient noch erwähnt zu werden.

Eine 37 Jahre alte Sängerin wird wegen Diphth.-Verdacht in das Krankenhaus eingewiesen. Die Rachenbeläge, die anfangs vorhanden waren, gingen nach einiger Zeit zurück, im Nasenabstrich wurden aber Löffler Bazillen gefunden. Nach einigen Tagen stieg das Fieber wieder ziemlich hoch an, an den Tonsillen stellten sich neuerdings frische Beläge ein, dazu kamen Ulzerationen an der Wangenschleimhaut. Im Abstrich waren nun Di.-Bazillen zu finden. Schließlich wurde, nachdem die Therapie keine Erfolge zeigte, der Verdacht geäußert, daß Agr. vorliege. Im Blutausstrich fand sich: 60 % Hb. bei 2,12 Mill. Roten. Leukoc. 1700, F. I. 1, 4. Relat. Zahlen: 10,5 % Seg., 3,5 % Stab., 2,5 % Jugend., 1,5 % Eos. Keine Myeloblasten. Eine weitere Blutuntersuchung ergab bei annähernd gleichen Werten des roten Blutbildes 1200 Leukoc. mit 280 000 Thromboc. Keine häm. Diath. Mit zunehmender Anämie kam der Fall zum Exitus. Die histologische Untersuchung zeigte in den nekrot. Partien reichlich Oxydase + Zellen. Auf Grund der Sektion entschloß man sich zur Diagn. Perniziosa. Die Anämie bei diesem Fall schloß intra vitam eine Agr. nicht aus, da es sch ja um eine langanhaltende Erkrankung handelte. Außerdem war die Frau seit längerer Zeit wegen einer Gebärmuttergeschwulst in Behandlung.

Therapie der Agranulocytose.

Wenn Werner Schultz einen tödlichen Verlauf der Agr. als typisch bezeichnete, so mußte er bald auf Grund späterer Erfahrungen seine Ansicht revidieren. In seiner ersten Arbeit ging er in seiner Symptomatologie so weit, daß er Fälle, die nicht letal endeten, als nicht der Agr. zugehörig ablehnte. Besonders die allerletzte Zeit brachte sehr viele Berichte über entweder spontan oder durch die Behandlung geheilte Agr. So hat nun auch die Frage der Therapie in letzter Zeit eine besondere Bedeutung erlangt.

Aber ähnlich wie die ätiologische Frage so sehr umstritten ist, so gehen auch die Ansichten über die Therapie weit auseinander. Ich füge eine Zusammenstellung aller ange-

wandten und in der Literatur beschriebenen Heilmethoden an, ohne deren Kombinationen untereinander besonders hervorzuheben. Ich enthalte mich einer Kritik über Erfolg oder Nichterfolg und halte es für verfrüht, eine Statistik mit Gegenüberstellung der geheilten und letalen Fälle unter Zugrundelegung der Heilmethoden als maßgebend anzusehen. Es kommen ja doch auch Spontanheilungen vor, sowie Rezidive mit sicher sehr langem Intervall. Leuchtenberger sieht in der Behandlung des Leitsymptoms die wichtigste therapeutische Aufgabe. Er und viele andere Autoren konnten beobachten, daß oftmals eine günstige Beeinflussung des Blutbildes auch eine allgemeine Besserung des Gesamtzustandes nach sich zieht. Andere Autoren richten gegen die septischen Erscheinungen ihren Hauptangriffspunkt.

Friedemann sucht mit seinen seit 1927 in die Therapie der Agr. eingeführten Röntgenbestrahlungen den Leuko.-Schwund aufzuhalten und eine Besserung des Blutbildes zu erzielen. Er verfügt auch über Beispiele mit glänzendem Erfolg. Schon wenige Stunden nach Bestrahlung von Armen und Beinen erfolgte selbst in schweren Fällen eine merkliche Besserung. Viele unreife Knochenmarkszellen traten wieder im Blute auf. Besonderes Gewicht legte er auf die sofortige Behandlung, wobei auch die Strahlendosis für den Erfolg von Ausschlag ist. In einem Falle genügte schon eine einmalige Sitzung mit $^1/_{20}$tel H. E. D., um eine einwandfreie Besserung nachweisen zu können, öfters waren hiezu mehrere Sitzungen nötig. In dieser Weise wurden von ihm 43 Fälle bestrahlt, 5 davon starben innerhalb der ersten 36 Stunden, 23 durch Sepsis oder Pneumonie komplizierte Fälle gingen gleichfalls zugrunde. Nach Leuchtenberger ist dies kein Beweis für die Machtlosigkeit der Röntgenstrahlen der Agr. gegenüber, denn eine Sepsis oder Pneumonie konnte man ja bisher auch noch nie mit Bestrahlungen heilen. Von den übrigen 15 unkomplizierten rechtzeitig behandelten Erkrankten wurden 13 geheilt.

Andererseits sind von 49 in der Literatur zusammengestellten und nicht bestrahlten Fällen 44 gestorben, die meisten innerhalb von 14 Tagen. Weitere 6 Patienten Friedemanns wurden ebenfalls geheilt. Wimplinger (Nürnberger Medizinische Gesellschaft) berichtet über einen allein durch Röntgenbehandlung geheilten Patienten. Nach einmaliger Bestrahlung stiegen die auf 800 gesunkenen Leukoc. bis 2040, nach der zweiten Sitzung bereits normales Blutbild, die Granuloc. stiegen dabei von 4 % (abs. 32) über 26 % (abs. 350) zur Norm. Burgheim, Berlin, erzielte in 39 Röntgenbestrahlten Fällen 14,5 % Heilung. Er bestrahlte die langen Röhrenknochen mit kleinsten Dosen (5 % H. E. D. auf der Oberfläche). Sein Ergebnis faßt er zusammen: „Knochenmarkbestrahlung mit allerkleinsten Dosen, hartgefiltert, möglichst frühzeitig und

über große Bezirke verabfolgt, hat sich sehr gut bewährt." Neidhardt konnte einen genauen zeitlichen Zusammenhang zwischen Bestrahlung und Besserung des Blutbildes, sowie der Allgemeinerscheinungen feststellen. ($^1/_{20}$tel H. E. D. auf beide Unter- und Oberschenkel: nach 2 Stunden 800 Leukoc., nach 8 Stunden 1700 Leukoc., nach 2 Tagen 3800, an diesem Tag dann wieder eine Bestrahlung beider Ober- und Unterarme. 2 Stunden nachher 5500 Leukoc., nach 6 Stunden 6200. Unter den weißen Zellen waren auch Myeloc. 24 Stunden nach der ersten Bestrahlung 16 % Granul., am anderen Tag 34 %. Die Lymphoc. nahmen ständig ab. 3 Tage nach der ersten Bestrahlung nur noch 22 %, später trat eine Leukocytose von 20 000 auf.) Auch Winternitz brachte ähnliche Mitteilungen und beide Autoren sind der Ansicht, daß jede Agr. bestrahlt werden m u ß.

Die Erfolge Friedemanns werden vielfach angefochten, sei es, daß andere Autoren dabei keinen, oder nur minimalen Erfolg sahen. Unter seinen vielen Fällen brachte Zikowsky nur einen durch Röntgenbestrahlung zur Heilung. Er erwartet sich auch nicht besonders viel davon, da es sich bei Agr. um eine Sepsis handelt. Ätiologische Behandlung ist dieses also sicher nicht. Er sieht in der Strahlentherapie eine gute Unterstützung, die mit anderen Heilversuchen mithelfen soll, das gelähmte Knochenmark wieder in Tätigkeit zu versetzen. In diesem Sinne heilte er 4 Fälle. Kommerell sah bei einer zufällig entdeckten Agr. ebenfalls Leuko.-Anstieg, sowie Heilung nach Bestrahlung. Da aber gleichzeitig eine Angina auftrat, nimmt er an, daß der Leuko.-Anstieg durch den Reiz des Infektes auf das Knochenmark verursacht wurde.

Vergebliche Versuche mit Bestrahlungen machte Kaznelson und Lindemann, Schultz und Reye äußern sich dahin, daß sie in allen Fällen von Agr. bei den vorgeschriebenen Bestrahlungen „nicht den geringsten Erfolg sahen". Viele Autoren beobachteten bei ihren Patienten zwar eine Zunahme der Leukoc. durch die Bestrahlung, konnten aber damit den tödlichen Ausgang nicht aufhalten (Brocher).

Die Franzosen Aubertin und Levy stehen der Bestrahlung skeptisch gegenüber, hoffen aber durch richtige Anwendung derselben doch noch auf Erfolg.

Entsprechend den Erfahrungen bei Blutkrankheiten suchte man bei Agr. durch Einspritzen von Blut den Leukoc.-Schwund anzugehen. Kaznelson berichtete über einen durch Bluttransfusion geheilten Fall, desgleichen Otto Hoche und besonders Zikowsky. Jagic und Spengler sehen in der Agr. sogar stets die Indikation für eine Bluttransfusion gegeben. Ein Fall wirkte damals besonders überzeugend. Die Leukoc. waren bis auf 600 gesunken, nach der Transfusion auf 20 000 gestiegen. Schultz schreibt auf Grund eigener Erfahrungen dieser Behand-

lungsart keine entscheidende Rolle zu, es fehlte auch nicht an Mißerfolgen wie Bantz und Feer bestätigen, die keinen einzigen Fall damit zur Heilung bringen konnten.

Andere Vorschläge zur Bekämpfung der Agr. gehen von dem Gedanken aus, daß die Erkrankung die Folge einer Sepsis ist. Günstiges ist sicher darüber zu berichten. Zikowsky heilte einen Fall mit polyvalentem Streptococcenserum. Mit wechselndem Erfolg wird Omnadin gegeben, ferner Trypaflavin und Di.-Heilserum. Elektrokollargol soll als Reizkörper die Leukoc.-Bildung anregen, desgleichen die Einspritzung von Milch und Terpentin. Lokal gibt Friedemann Pyoktanin. Das von v. Domarus vorgeschlagene Neosalvarsan wird lokal und per injectionem mit meist wenig Erfolg angewandt, auch mit anderen Heilmethoden kombiniert. Durchgreifende Erfolge sind auch von den vielfach angewandten Septojod, Solganal und Isotol nicht bekannt.

Schultz denkt bei der Agr. auch an den möglichen Ausfall eine myeloischen Incretes und schlägt Organpräparate für die Heilung vor.

Ulrichs ging von diesem Gedanken aus und behandelte einen Fall mit Ziegenlammorganpreßsaft aus Knochenmark, Milz, Thymus und Hypophyse, sowie Blutserum von einem 8 Wochen alten Ziegenlamm. Allerdings wurde daneben auch noch etwas Neo.-Sa. gegeben, Pferdeserum und 3 Röntgenreizbestrahlungen verabfolgt. Es trat Besserung und bald auch Heilung ein. Wie weit der Erfolg auf die Organbehandlung zurückzuführen ist, bedarf noch weiterer Nachprüfung an geeigneteren Fällen.

Aus der Auffassung heraus, daß bei der Agr. auch allergische Komponenten mitspielen können, ergeben sich therapeutische Gesichtspunkte. Nipperdey erhofft sich von einer „Umstimmung durch Eigenblut, Eiweißkörper und Sera" Erfolge. Wie weit eine Prophylaxe bei Agr. und deren Rezidiven möglich ist, läßt sich heute noch nicht übersehen. Nach Veil käme in dieser Hinsicht eine „Beseitigung focaler Infektionsherde" in Frage.

Bei jenen Agr., die durch Gaben von Benzol, Spirocid oder Sa. entstanden sind, ist es selbstverständlich, daß man die schädliche Noxe wegläßt. Leuchtenberger fordert mit Recht eine gewisse Prophylaxe, indem bei allen antiluetischen Behandlungen stets das Blutbild kontrolliert werden soll, vor allem bei Sa., Spirocid und auch Jod. Im Anschluß an eine Spirocidbehandlungen waren bei einem Patienten Leuchtenberger's die Leukoc. bis auf 1500 abgefallen, nach Weglassen des Medikamentes, Transfusion und Röntgenbestrahlung stieg die Zahl auf 9000 an.

Wir kennen heute sichere Agr.-Fälle, die in Spontanheilung übergingen. Daraus geht hervor, wie weit man den

Erfolg auf die eingeschlagene Therapie beziehen darf. Bestimmt handelt es sich dabei um leichtere Erkrankungen. Es kommt zu einem Leukoc.-Anstieg, meist mit Auftreten von jugendlichen Granuloc.-Formen, anschließend tritt dann Heilung ein.

Zusammenfassend können Agr. entweder mit oder ohne Behandlung ausheilen. Die geheilten Agranulocytosen stellen nur ein Minimum dar, die schweren Fälle verlaufen meist tödlich. Wir stehen der Erkrankung noch ziemlich machtlos gegenüber, ein einwandfrei wirksames Mittel haben wir nicht. Am besten bewähren sich diejenigen Maßnahmen, welche die Sepsis mit angehen, damit verbunden Röntgenreizbestrahlungen und vor allem Transfusion. Bei der Schwere der Erkrankung ist es schließlich die Pflicht, keines der erwähnten Mittel unversucht zu lassen.

Berichte über eigene Fälle.

I. **Frl. F. E. D.** (erkrankt am 24. 7. 29, eingewiesen am 29. 7. 29; gestorben am 5. 8. 29. Sektion: 5. 8. 29, P. S. 31/29). Jetzige Erkrankung und ihre Vorgeschichte:

Das 19 Jahre alte Mädchen erkrankte am 24. August 1929 mit allgemeinem Unbehagen, am darauffolgenden Tag ging sie zum Baden, wurde dann anschließend von Uebelkeit befallen. Sie klagte über starke Kopfschmerzen, Fieber bestand um 39, keine Halsschmerzen. Die Temperatur erreichte am folgenden Tag 40 Grad. Am 27. August erfolgte auf Aspirin hin starker Schweißausbruch und Temperaturabfall auf 37,5. Am andern Tag wiederum Fieber bis 39. Am 29. August trat in der linken Leistenbeuge eine Schwellung auf. Der zugezogene Arzt stellte eine kleine Wunde zwischen der 4. und 5. Zehe fest und bezog die Schwellung auf eine Infektion von dieser Stelle aus. Auf heiße Umschläge trat keinerlei Besserung ein und als das Fieber in den nächsten Tagen ständig um 40 Grad betrug, erfolgte am 29. 7. 29 die Einweisung in eine Klinik. Der Stuhl war während dieser Zeit leicht unregelmäßig. Die erste Periode mit 14 Jahren, stets regelmäßig alle 4 Wochen, ohne Beschwerden, letzte Regel am 21. 7. 29.

Die frühere Vorgeschichte bietet keine Besonderheit. Als Kind Keuchhusten und Schafblattern, seit 9 Jahren bestehen Lungendrüsen. 1922 durch einen Autounfall rechts 5 Rippen gebrochen, Pneumothorax.

Familiengeschichte: Keine Besonderheit. Eltern und ein Bruder leben und sind gesund.

Klinischer Untersuchungsbefund: Mittelgroße kräftige Patientin, guter Ernährungszustand, Haut und Schleimhäute gut durchblutet, Puls 120, Temp. 40. Zahl der Leukoc. 4000. Lunge und Herz o. B. Thorax läßt von der früheren Verletzung nichts mehr erkennen. Beiderseits ausgiebige symetrische Atemexkursion, Leib weich und nicht druckempfindlich, kein Tumor fühlbar, Leber nicht vergrößert, keine Hernie, kein Ascites nachweisbar.

Gliedmaßen: Auf der Streckseite des linken Oberschenkels, drei Querfinger unter dem linken Leistenband ist eine hühnereigroße Schwellung, auf Druck äußerst schmerzhaft. Der Tumor ist von derber Konsistenz ohne Fluktuation. Die Haut im Bereiche der Schwellung ist in einer Ausdehnung von gut Handtellergröße gerötet. Diese Rötung zieht sich mit strichförmigen Ausläufern gegen die Außenseite des Ober-

schenkels dem linken Darmbeinkamm zu. Die Lymphdrüsen der linken Inguina sind deutlich vergrößert, wenig schmerzhaft. Zwischen 4. und 5. Zehe ist eine etwa ½ cm lange Hautschrunde.

Urin: Reaktion sauer, Eiweiß schwach +, Sacch. — Im Sedim. zahlreiche Erythrocyten. Sonst o. B.

Krankheitsverlauf: Temperatur ständig um 40, in Äthernarkose wird ein kleiner Schnitt in die entzündliche Geschwulst am linken Oberschenkel gemacht. Man stößt auf einige geschwollene Drüsen, sie sind stark zerfallen und lassen an mehreren Stellen eine dünne eitrige Flüssigkeit ausdrücken. Eine thrombosierte Vene zieht über das Drüsengewebe. Zwei kleine Drüsen werden ausgeräumt. Trotzdem erneut Fieberanstieg, Pat. verfällt zusehends, die Haut erscheint wachsgelb, der Puls klein und frequent, leichte Euphorie. Die Leukocyten-Zahl auf 1500 abgesunken, die Wunde hat auffallend stark nachgeblutet, die Rötung in der Umgebung der Wunde erscheint geringer. Man spritzt der Pat. Omnadin, sowie Digipurat ein, später bekommt sie Dauertropfinfusion von Kalorose und Digipurat. Diese Behandlung wird längere Zeit fortgesetzt, im Harn keine wesentliche Veränderung. Die Haut verfärbt sich nach einigen Tagen merklich gelblich, im Blute fanden sich nur mehr 500 Leukoc. Nach sechstägigem Krankenhausaufenthalt erfolgte am 5. 8. 29 unter zusehender Kreislaufschwäche der Exitus.

Klinische Diagnose: Geheimrat von Krecke: Schwere Lymphadenitis, Streptococcensepsis, Agranulocytose.

Sektionsbericht (Sektion im path. Institut des Krankenhauses Schwabing durch Prof. Oberndorfer).

Anatomische Diagnose: Agr. bei Blutvergiftung, ausgehend von einer Infektion der Mandeln, ferner kleineren Geschwürsbildungen der Schleimhaut des Hinterrachenraumes. Ödematös-blutige Schwellung der Halslymphdrüsen. Herdförmige entzündliche Infiltration in den Weichteilen der linken medialen Oberschenkelhälfte, Status nach Incision derselben. Leichte Milzschwellung, Atrophie der Tymus, blutig durchsetztes Knochenmark, Gelbsucht durch Blutzersetzung, hämorrh. Schorfbildung am unteren Ösophagus.

Befund: Junger kräftiger weiblicher Körper, mit gelblicher Verfärbung der Haut, an der Innenseite des linken Oberschenkels eine etwa 10 cm lange tampon. Schnittwunde, in deren Umgebung Unterhautfettgewebe und angrenzende Muskellagen ziemlich starr sind, und von mißfarbenen blutigen Einlagerungen durchsetzt sind. Eiter findet sich nicht. Auch sind die Leistendrüsen nicht vergrößert oder sonst verändert.

Die Venen der linken unteren Extr. überall durchgängig ohne jede Spur von thromb. Einlagerungen. Auch die Leistendrüsen der rechten Seite sind nicht verändert. Beckenvene und untere Hohlvene völlig frei. Organe der Bauchhöhle liegen normal.

Milz: hat gewöhnliche Größe, ist sehr blutreich, ihre Marksubstanz fließt aber nicht über. Lymphknötchen sind nicht deutlich.

Leber: ist vergrößert, sehr blaß, mit deutlicher Läppchenzeichnung, keine krankhaften Einlagerungen, in der Gallenblase dicke braune Galle.

Der Magen, sowie die Bauchspeicheldrüse: o. B. Beide Nebennieren klein und arm an Fettsubstanzen der Rinde. Die beiden Nieren sind sehr blaß, von der Kapsel nicht ganz leicht abzuziehen, ihre Zeichnung ist deutlich. Beckenorgane sind ohne Veränderungen, im li. Ovar findet sich ein Korpus lut. Der Zungengrund zeigt leichte Schwellung seiner lymphatischen Apparate.

Die beiden Mandeln sind fast haselnußgroß, schmutziggrau verfärbt, auf den Schnittflächen schließen sie kleine Pfröpfe ein, in deren Umgebung das Gewebe teils gelblichzundrig, teils mißfarben ist. Hinter der li. Mandel im hinteren Rachenbogen finden sich zwei hirsekorngroße Schleimhautgeschwürchen mit schmutziggrauem Grunde und leicht gerötet er Umgebung. Die Ly.-Drüsen an der Seite der Luftröhre sind bis herab zu der Teilungsstelle der Luftröhre z. T. bis Haselnußgröße geschwollen, gerötet und wäßrig durchtränkt. Die Schilddr. ist klein, Kehlkopf und Luftröhre haben gerötete Schleimhaut. Thymus sehr klein, wenig Parenchym; im unteren Teil der Speiseröhre in 3 cm Breite festaufsitzende häm. Schorfe von 1—2 cm Dicke, längsstreifenförmig. Die Lymphdrüsen an der Teilungsstelle der Luftröhre, sowie die bronchialen Lymphdrüsen sind ganz klein, ohne besondere Induration, ohne Verkalkung. Unter der Pleura des linken Lungenoberlappens findet sich ein hanfkorngroßer schiefrig indurierter Herd (alter abgeheilter tuberk. Primäraffekt?). Sonst sind beide Lungen frei von Verwachsungen. Beide Brustfellsäcke sind leer, auf der Schnittfläche zeigen beide Lungen überall guten Luftgehalt, nirgends krankhafte oder entzündliche Erscheinungen. Das Herz ist in allen seinen Teilen und seinem Klappenapparat intakt, kräftig, gesund. Die Hauptschlagader ohne Veränderungen. Wirbelsäule und Beckenknochen o. B. Auch die großen Röhrenknochen bieten keine Besonderheit. Das Knochenmark der Oberschenkel ist schmutzigbraunrot, offenbar von Blutungen durchsetzt.

Bakteriologischer Befund: Stuhl o. B. Im Primärausstrich der Tonsillen fanden sich reichlich Streptococcen, desgleichen in den geschwollenen Halsly.-Dr. In der Herz-

blutkultur überwucherten offenbar sek. Kolikeime alles andere. Die Blutkultur in vivo ergab häm. Streptoc. Das aus der li. Leistengegend gewonnene Drüsenmaterial wurde trotz Fixierung in Formalin noch bakt. untersucht, mehrere Kulturversuche ergaben Sterilität.

Mikroskopischer Befund, Knochenmark: Normal zellreiches Fettmark, was die roten B.K. anbelangt und ihre Vorstufen, so fällt keine Besonderheit auf; Zellen, welche der leukocytären Reihe angehören, sind nur äußerst spärlich vorhanden, die Oxydasereaktion zeigte bei einer großen Reihe von Schnitten das Vorhandensein von nur ein paar Leucocyten an. Ueber Blutausstriche intravitam ist mir leider nichts bekannt. An vielen Stellen des Knochenmarks finden wir Bakt.-Haufen, um diese herum ist eine sichere Reaktion des Gewebes nicht zu erkennen, jedenfalls fehlen ausdifferenzierte Leucoc. in diesen Bakt.-Bereichen vollständig. Ly. wurden gefunden.

Tonsillen: Mikr. finden wir teils oberflächliche teils tiefergreifende Nekrosen. Lymphadenoides Gewebe ist reichlich vorhanden. Dem Bakt.-Ansturm stellt sich keinerlei leukocytärer Schutzwall entgegen, es fehlt jede entzündliche Reaktion im Bereich der von den Bakt. überschwemmten Gewebeteile.

Lymphdrüsen (aus der re. Inguina): Die Randsinus sind sehr zellarm, nur wenige Lym. und Endothelzellen vorhanden. In den freien Reticulomaschen der Sinus sind massenhaft Staphylo- und Streptococcen. Die durchwegs lymphoiden Zellelemente um die Haufen der Bakt. herum sind teilweise degenerativ verändert und weisen mangelnde Kernfärbung auf. Keine Vermehrung der Retikulozellen, keine Elemente der myel. Reihe. Die Keimzentren der spärlich vorhandenen und in ihren Zellkernen verwaschenen Follikel fehlen. Unter der Drüsenkapsel leichtes Ödem. Die Drüsengefäße sind stark erweitert, in den Lichtungen rote B.K. und zum Teil netzartig verflochtene Fibrinfäden.

Die Halsly.-Dr. gleichen den eben besprochenen.

Periaortische Drüsen: Die bei schwacher Vergrößerung sofort ins Auge fallenden, den ganzen Sinusapparat durchsetzenden homogenen Massen erweisen sich als Bakt. Die Gramfärbung ergab gram + Dipplo- u. Strept.

Lunge: Schnitte durch die hinteren Teile der Lunge zeigen ein mäßig anthrakotisches Parenchym, strotzend mit Blut gefüllt, außer einigen interstitiellen perivaskulären Rundzelleninfiltraten fällt auch hier die geringe Zahl der W.B. auf. Im Lumen eines mittelgroßen thrombosierten Gefäßes finden wir einige Haufen von Bakt. Dabei keinerlei reaktive leuco-

cytäre Zelltätigkeit. An anderen Stellen findet man Bakt. im Zentrum von Zelltrümmern und Blutpigment. Alle Schnitte aus den übrigen Teilen der Lunge zeigen ähnliches Verhalten. Trotz der Bakt. Invasion außer leichter Exsudation und Hyperämie keine Entzündungserscheinungen.

Thymus: In einigen zentralen größeren Gefäßen sind Bakt. anzutreffen, ganz kleine Gefäße sind damit thrombosiert. Keine leukocytären Elemente.

Niere: Als Zeichen toxischer Schädigung finden wir Vergrößerung der Glomeruli, sowie starke Lappung derselben, sie sind oft adhärent an der Bowman'schen Kapsel, welch letztere sehr stark verdickt ist. Trotz wiederholter Untersuchung ist es nur einmal gelungen, einen einwandfreien + Bakt.-Befund zu erheben, dabei wiederum keine Leuko.-Vermehrung in der Umgebung.

Haut: Entnommen aus der Umgebung der Incision am li. Oberschenkel. Aeußerlich vollkommen intakt. Im ganzen Fett- und Bindegewebe der Kutis und Subkutis finden wir massenhaft Bakter.-Haufen. In den Spalträumen des cutanen Gewebes lassen sich die Bakt.-Stränge, in denen Strept. zu erkennen sind, auf weite Strecken verfolgen. Das Gewebe verhält sich in Bezug auf Abwehr vollkommen gleichgültig. Auch Ly. treffen wir nur sehr spärlich an. Größere Hautgefäße sind ganz ausgefüllt mit Bakt. Um solche Gefäße herum fällt eine geringe lymphocytäre Infiltration auf. Andere Gefäße enthalten Exsudat; das Fettgewebe ist stellenweise nekrotisch, die Zellkerne haben oft sehr schlecht den Farbstoff aufgenommen.

In der Milz keine Besonderheit.

Temperaturen: Frl. F. E. D., 19. Jahre.

Datum:	morgens 7 Uhr:	abends 5 Uhr:
25. Juli 29	39,0 Grad	39,0 Grad
26. Juli 29	38,9 Grad	38,9 Grad
27. Juli 29	37,0 Grad	37,9 Grad
28. Juli 29	37,5 Grad	38,5 Grad
29. Juli 29	39,0 Grad	40,2 Grad
30. Juli 29	39,0 Grad	40,0 Grad
31. Juli 29	38,5 Grad	40,3 Grad
1. August 29	40,0 Grad	40,5 Grad
2. August 29	40,0 Grad	39,8 Grad
3. August 29	40,6 Grad	40,6 Grad
4. August 29	40,4 Grad	40,8 Grad †

Stellungnahme zu dem beschriebenen Fall:

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß wir es bei vorliegendem Fall mit einer echten Agr. im Sinne von Werner Schultz zu tun haben. Akut infektiöser Beginn mit hohem Fieber, leichter Ikterus, Fehlen von Hautblutungen. Von einer Anämie ist nichts bekannt. Fehlende subjektive Halserscheinungen bei + anatom. und bakteriol. Befund an den Tonsillen sprechen nicht gegen Agr., kennen wir jetzt doch auch Fälle mit völlig negat. Befund an den Halsorganen. Ausschlaggebend ist letzten Endes doch die das Granulocytensystem isoliert treffende Knochenmarksbeteiligung.

Als Eintrittspforte der Infektion müssen wir die schon beschriebene Wunde zwischen 4. und 5. Zehe ansehen. Von hier aus kam es zu einer Ueberschwemmung des Körpers mit Bakt. und Toxinen. Infolge des Massenangriffes erlag der Körper in seinen zellulären Abwehrmaßnahmen. Dieser Fall läßt wie alle anderen mit + bakt. Befund die Vermutung äußern, daß das primäre bei Agr. die Sepsis ist, das sekundäre der Knochenmarkskollaps.

II. Fall. (Hpt.-Buch Nr. 5754, Sektionsbericht Nr. 802/29.) St. Franz, Maurer, geb. 30. 9. 1867, eingetreten am 17. 9. 1929, gestorben am 19. 9. 1929.

Klinische Diagnose: Halsphlegmone.

Krankengeschichte: Der Patient befindet sich auf der Wanderschaft. Früher stets gesund, seit drei Tagen bemerkt er eine ständig zunehmende Schwellung der rechten Halsseite, welche ihm aber augenblicklich keine besonderen Beschwerden verursacht. Erst heute ging das Schlucken etwas schwerer.

Befund: Stämmiger Mann, athletischer Körperbau, Lunge und Herz o. B.

Lokalbefund: Die rechte Halsseite zeigt ein bretthartes Infiltrat, in dessen Mitte befindet sich eine winzige Eiterpustel mit gelbem Rand. Die Umgebung dieser Pustel ist gerötet und narbig (alter Furunkel).

Therapie: Spaltung. In 2 cm Dicke ist das Gewebe entzündlich verändert und verdickt, sonst in der Tiefe keine Infiltration. Am 18. 9. Befinden etwas besser.

Am 19. 9. Um 7 Uhr morgens Untertemperaturen, Beschwerden haben wieder zugenommen, es tritt eine Schwellung vorne am Brustbein auf, sowie etwas rechts davon, am Hals ist die Schwellung wohl etwas zurückgegangen und weicher, die Haut dagegen diffus etwas mehr gerötet, der Puls klein und langsam.

Um 11 Uhr: Operation: Breite Incision längs Sternallinie und Manubrium, kurze Zeit darauf Exitus.

Sektion: Anatom. Diagnose: Acuteste Streptococcensepsis, ausgehend von einer rechtsseitigen Halsweichteilphlegmone mit hochgradigem Oedem der Halsweichteile, der Schleimhaut des Zungengrundes der Plika Aryepiglottica. Hochgradigste Lymphknotenschwellung besonders auf der rechten Halsseite, hochgradige nekrotisierende Tonsillitis beiderseits, ausgedehnteste Blutung in die weichen Hirnhäute hinein an der Konvexität und Basis. Multiple nekrotis. Geschwüre des Dünn- und Dickdarms, vor allem des Jejunum. Hämorrh. Schwellung und teilweiser Zerfall der gesamten mesenterialen und periaortischen Ly.-Drüsen, weiche Milzschwellung geringen Grades, Blutüberfüllung beider Lungen mit umschriebenen terminalen (durch Anaerobier bedingte!!) Emphysemherden in beiden Lungenunterlappen. Status nach Incision in der seitlichen Halsgegend mit teilweiser Entfernung kleinerer Knochenstücke am Manubrium Sterni. Ausgedehntes Mediastinalemphysem, Blutungen in das linke Nebennierenmark. Hämatopoese im oberen Teil des Femurmarkes und im Mark der Wirbelkörper. Status nach alter Appendektomie, älteres vor der Perforation stehendes Ulcus duodeni paraphylorikum bei mehrfachen kleinen häm. Erosionen im oberen horizontalen Duodenalschenkel sowie der Magenschleimhaut.

Auszug aus dem Sektionsbericht: Die rechte Halsseite vorgewölbt, unterhalb des Kieferwinkels ist eine breite klaffende 6 cm lange Operat.-Wunde, desgl. in den oberen Partien des Man. Sterni. In der Bauchhöhle befindet sich eine milchiggetrübte Flüssigkeit, etwa 8 große Schöpflöffel voll. An manchen Stellen der Serosa des Dünndarms, besonders des Jejunum dunkelrote Bezirke mit auffallend deutlicher Gefäßzeichnung. Die Mesent. Ly.-Drüsen sind vergrößert, sie schimmern dunkelblutrot durch die Serosa hindurch. Die Leber unterhalb des Rippenbogens.

Brusthöhle: Bei der Eröffnung derselben findet man das Mediastinum von Luftblasen durchsetzt, es knistert beim Aufdrücken. Die Herzbeutelflüssigkeit vermehrt.

Die Weichteile der rechten Halsseite zeigen ausgedehnte Infiltration bei Verdickung und ödematöser Durchtränkung des Muskelbindegewebes. Die Halsvenen frei von Thromben. Die ganze Halsgegend der Jugular. entlang fast bis zur Schädelbasis hinauf erdnußgroße, dunkelrote, teilweise erweichte Ly.-Knoten, an wenigen Stellen sind Blutungen im Gewebe. Die Tonsillen sind halbwalnußgroß, die Oberfläche etwas zerklüftet, stellenweise von schmutziggrauer Farbe, eingeschnitten finden sich Pfröpfe in Krypten und Lakunen.

Der Zungengrund ist follikelreich, die Vorderseite der Epiglottis, sowie der Membrana aryepiglottika, die Schleimhaut des Recessus pyriformis bes. der re. Seite ist hochgradig

ödematös geschwollen und durchtränkt. Die Trachea im unteren Teil schmierige Massen enthaltend.

Schilddrüse o. B. Das Herz ist vollkommen intakt.

Lungen: mit glatter glänzender Pleura zeigen an vielen Stellen emphysematöse Herde, der Blutgehalt ist im ganzen vermehrt.

Milz: ist etwas vergrößert, Maße 15 : 9 : 5, Gewicht 320 gr, die Konsistenz ist weich, die Pulpa überquellend, abstreifbar, dunkelrot und zerfließend.

Leber: ist ebenfalls von weicher Konsistenz, das Organ ist sehr blutreich, wodurch an manchen Stellen die Zeichnung weniger scharf hervortritt.

Die Gallenblase o. B.

Magen: Die Schleimhaut ist gefältelt, sie zeigt im Bereich der Kardia sowie an einigen Stellen des Fundus dunkelbraunrote Flecken, am Pylorus unmittelbar findet sich ein fingernagelgroßes frisches Geschwür, im Bereich des Geschwürgrundes ist es papierdünn, graugrünliche Beläge. In der Nachbarschaft finden sich frische Erosionen der Schleimhaut. Im obersten Jejunum sowie im Ileum finden sich teils weniger dicht verstreut hämorrh.-geschwürige Veränderungen der Schleimhaut, in deren Umgebung die Darmwand stark gerötet erscheint. Der Geschwürsgrund ist jeweils graugrünlich-schmierig belegt. Auch im Dickdarm bes. im Kolon desc. finden sich ähnliche Geschwüre wie im Dünndarm. Auffallend sind die stark vergrößerten dunkelrot verfärbten teilweise vollständig mit Blut durchsetzten zerfallenen Ly.-Knoten im Mesenterium und längs der Aorta. In der linken Nebenniere finden sich ebenfalls Blutungen im Mark. Die Nieren haben eine gut abziehbare Kapsel, glatte Oberfläche, deutliche Gefäßzeichnung im Rindenbezirk.

Genitale und Beckenorgane sind o. B.

Knochenmark: Es zeigt im oberen Teil hämatopoetisches dunkelrotes Mark, im unteren Teil ist gemischtes Mark. Das Knochenmark in den kurzen Röhrenknochen ist ebenfalls dunkelrot.

Schädel: Ausgedehnte Blutungen in der Pia. über die ganze Konvexität und Basis ausgedehnt.

Bakterienbefunde im Abstrich und in der Kultur.

Es gelang, überall massenhaft Streptoc. nachzuweisen, die auch in den mikros. Schnitten überall gefunden wurden.

Mikroskopische Untersuchungen:

Lunge: Die großen Bronchen zeigen als Inhalt massenhaft Schleim, daneben desquamierte Epithelien. Die Alveolar-

wände bindegewebig verdickt, z. Teil hyalinisiert und einander oft stark genähert. In anderen Teilen starke Verdünnung der Wände und Vergrößerung der Hohlräume. Die Gefäße strotzend gefüllt und erweitert, zahlreiches braunes Pigment.

Lymphdrüsen: Die Follikel sind fast alle ziemlich stark nekrotisiert, die Sinus nicht erkennbar. Ueberall finden sich diffus verstreut rote Blut.K. Allenthalben große dichte Bakterienrasen.

Milz: Etwas verdickte Kapsel, die Pulpa von Zellen so überschwemmt, daß sie kaum von den Follikeln zu trennen ist. Starke Pigmentablagerungen. Viele Eosinophile, reichlich ziemlich starke Milzbalken, in manchen Gefäßen Bakterienhaufen.

Leber: Die Leberbalken um die Zentralnerven zeigen ziemlich starke Dissoziation, einige Kerne sind in Zerfall begriffen. Die Balkenanordnung erscheint ziemlich gelockert. In der Zentralvene sind Bakt.-Haufen. Die Glissonschen Dreiecke zeigen geringe Rundzelleninfiltrationen. In manchen Leberzellen mäßige Lipofuszinablagerungen.

Dünndarm: Gefäße stark erweitert und gefüllt, in der Mukosa, Muskularis und Serosa Bakterienhaufen, keine zellige Infiltration.

Niere: Die Glomeruli zeigen Schwellung der Schlingen, stellenweise wabige Auftreibungen, keine wesentliche Zellvermehrung, die Kapsel überall stark erweitert, die beiden Blätter miteinander verklebt. Hin und wieder findet man in den Glomeruli Bakt.-Haufen, eine entzündliche Reaktion in Form einer Zellinfiltration wird vermißt. Die Anordnung der Haupt- und Schaltstücke ist gelockert, die Zellen lassen oft den Kern vermissen. Auch das Protoplasma ist oft schwach färbbar. Die Rindengefäße sind alle sehr erweitert und prall mit Blut gefüllt, in der Gegend der Harnkanälchen ebenfalls teilweiser Zellverfall, in der Pyramidenspitze ist das Bindegewebe etwas vermehrt und homogen rötlich gefärbt. Auch in der Niere überall braunes Pigment zu finden. Einzelne Stellen des übrigen Gewebes sind nekrotisch.

Knochenmark: Hämopoetisch, Bakterienhaufen, Knochenmarksriesenzellen vorhanden.

Tonsillen: In den Krypten kleine Nekrosen, Pfropfenbildung breite Streifen von nekrot. Gewebe durchziehen die Tonsillen, Leukoc. sind nicht zu finden. Das Bindegewebe ist überall vermehrt, das Bindegewebe der Tonsillenkapsel rundzellig infiltriert.

Epikrise zu dem Fall: Es fehlen mir hier leider Temperat.-Kurve sowie Angaben über Blutuntersuchungen auf

Zellen. Nach dem autopt. Befund handelt es sich um eine Sepsis mit hochgradigem Schwund der gran. Elemente in den Geweben, die Diagnose Sepsis mit agr. Befund kann wohl einwandfrei anerkannt werden, auf die Zellenbefunde des strömenden Blutes kann man wohl aus den Organbefunden schließen.

III. Fall: Herr M. D., Schauspieler, 24 Jahre, Sektion Nr. 813/28 Hpt. Nr. 6417.

Krankengeschichte: 1927 schwere Halsentzündung mit Bronchitis und rechtsseitigem Lungenabscess, nach Salvarsaninjektionen vollständige Heilung. Im Sept. 1928 Halsentzündung: Angina Plaut-Vincent, Salv. Pinselungen und 2 Salv. Injektionen, hierauf beschwerdefrei bis 6. Okt. Dann plötzlich Schüttelfrost und 39 Temp., ursprünglich Verdacht auf Plaut-Vincent. Am 8. Okt. haben wir ein diphtherieähnliches Bild, daher wird Di-Serum gegeben. Im Vordergrund stehen die starken Schluckbeschwerden. Die Untersuchung des Mundes und Rachens ergab folgendes Bild:

Zunge dick weiß belegt, Gaumen und Rachenwand stark gerötet, fast mehr bläulichrot, die Tonsillen krischgroß, zerklüftet, mit dicken schmutziggrauen Belägen bedeckt, die sich jedoch nicht abstreifen lassen. An den hinteren beiden Gaumenbögen die gleichen Beläge. Dieselben reichen bis hinab zur Epiglottis. Beginnendes Glottisödem. Die bakter. Untersuchung des Rachenabstriches ergab keine Di.-Bazillen, auch Plaut-Vincent negat. Bereits im Rachen- und Tonsillarabstrich fiel auf, daß keinerlei Leukocyten vorhanden waren, auch eine zweite Untersuchung des Rachenabstriches zeigte keine Eiterkörperchen. Am 9. Okt. wiederum 600 A.E. Di-Serum. Heftige Schmerzen im Hals, Hustenreiz. Injektion von 50 ccm Serum. Die Milz ist perkutorisch vergrößert. Blutgruppe A B. Bluttransfusion zeitigt keinerlei Erfolg, die Halsschmerzen werden immer unerträglicher. (Das Blut zur Trans. war 200 ccm Citratblut von der Gattin.) Polyvalentes Streptok. Serum ist ebenfalls ohne Erfolg.

Blutbild: Leukoc. 1000, davon Uebergangsformen 14 %, Große Lymphoc. 42 %, kleine Lymphoc. 42 %, Polynukl. 0 %, Eosinph. 0 %, fragliche Myeloblasten 2 %.

Temperaturen: M. D. 28 Jahre, Schauspieler.

Datum:	morgens 7 Uhr:	abends 5 Uhr:
8. Oktober 1928	38,5 Grad	38,5 Grad
9. Oktober 1928	38,4 Grad	38,9 Grad
10. Oktober 1928	39,8 Grad	38,9 Grad
11. Oktober 1928	40,1 Grad	Exit.

Behand. Arzt Dr. Martin. Klin. Diagnose: Septische Angina, Agran. sec.: Prof. Dr. Oberndorfer.

Anatom. Diagnose: Nekrotis. Entzündung der Tonsillen, des ganzen Parynx, der Trachea mit schorfartiger Nekrose der Schleimhaut. Schwellung der zervikalen und Bifurkations-ly.-Drüsen. Multiple chron. cirkumskripte Einschmelzungen ohne Eiterbildung in den beiden Lungen. Alter ausgeheilter Lungengangränherd, in den hinteren Partien des re. Oberlappens, mit zentraler Höhlenbildung. Fibrinöse Pleuritis, weicher Milztumor, oberflächliche anämische Fleckung der Leber. Leichte trübe Schwellung der Nieren. Schwellung mit Lipoidverlust der beiden Nebennieren, Ecchymosen der Pleura und des Epikards. Blutreiches Knochenmark im oberen Drittel der Femurdiaphyse, leichter Ikterus.

Auszug aus dem Sektionsbericht: Leicht gelblich verfärbte männliche Leiche. Die Leber überragt um 4 Querfinger den Rippenbogen. An dem scharfen Leberrand rechts und links zahlreiche zum Teil bis mandelgroße zum Teil punktförmige aber konfluierende, allgemein scharf umschriebene gelbliche Fleckung des braunrötlichen Grundes.

Die linke Lunge ist mit der Brustwand verklebt, die rechte strangförmig verwachsen. Ueber beiden Lungen dünne fibrinöse Auflagerungen. Der Zungengrund und der ganze Pharynx sind gelbbraun verfärbt, schmierig-fetzig zerfallen,, die beiden Tonsillen zerfressen von schmutzigen bräunlichen Fetzen belegt. Die ganze Veränderung greift auf den ödematösen Kehlkopfeingang über, hört aber in der Gegend des Kricoidknorpelüberzuges des unteren Pharynx auf, das Kehlkopfinnere zeigt dieselbe schmutzig-bräunliche Verfärbung und ausgedehnten Zerfall, insbesondere an der Stimmritze. Unterhalb der wahren Stimmbänder festanhaftende flächenförmige schmutzigbraune Beläge. In der Trachea starke Rötung der Schleimhaut und den Knorpelringen parallel gelblich bis weizenkorngroße, streifige pseudomembranöse nicht abstreifbare Auflagerungen.

Besonders die zervikalen Drüsen sind stark geschwollen und wenig gerötet. Die streifigen Schorfbildungen setzen sich in der Trachea fort bis zur Bifurkation, werden in der Pars membran. etwas ausgedehnter. In den Hauptbronchen finden sich diese Veränderungen nicht mehr. Der untere Oesophagus ist o. B.

Die Bifurkationsdrüsen sind vergrößert, stark gerötet, das sie umgebende Bindegewebe ist ödematös.

Die rechte Lunge ist mit feinen fibrinösen Auflagerungen überall bedeckt, im Unterlappen zahlreiche punktförmige Blutaustritte.

Die Milz ist stark vergrößert, die Maße über der Konvexität sind 31 : 14 : 5. Gewicht 140 gr. Auf der Schnittfläche ist das Milzgewebe sehr weich, blutreich, die Pulpa quillt über und deckt die Gerüst- und Follikelzeichnung vollständig.

Die vorstehend bei der Leber beschriebenen gelben Flecken finden sich auch auf der Kuppe, sie reichen nur sehr wenig in die Tiefe, und sind hier nicht mehr scharf umschrieben.

Die Leber selbst stark vergrößert, die Zeichnung sehr deutlich, die Farbe rötlichbraun, die Zentren der Azini sind etwas heller.

Die Nebennieren sind vollständig lipoidfrei, etwas verwaschen. Magen, Duoden und Pankreas o. B. Mesenterialdr. nicht vergrößert.

Die linke Niere hat leicht abziehbare Fibrosa, ist ziemlich groß, sonst o. B., rechts die gleichen Verhältnisse. Harn und Genit. Apparat in Ordnung.

Das Knochenmark ist in den oberen 5 cm der Markhöhle rot, im größten distalen Teil, reines Fettmark. Die Wirbelkörper zeigen keine Veränderungen.

Schädeldach und Inhalt o. B.

Im Vordergrund stehen Halsentzündungen. Von der letzten erholt sich der Kranke anscheinend nicht mehr. Plötzlich treten auch die typischen Erscheinungen der Agr. zutage. Therapeutisch gelingt es nicht, eine Besserung zu erzielen; das Blutbild sichert die Diagnose, der septische Charakter zeigte sich schon von vornherein ganz deutlich.

IV. Fall: Frau G. Maria, 53 Jahre alt. Hpt. 58'9.

Krankengeschichte: Die Frau wird in schwerstem Zustand in das Krankenhaus eingeliefert, sie reagiert kaum auf äußere Einwirkungen. Nach Angaben des Mannes ist sie etwa seit 8 Tagen krank, im Anfang bestanden Hals- und Schluckschmerzen, sowie mäßiges Fieber. Seit 3 Tagen hat sich der Zustand wesentlich verschlechtert. Zuletzt konnte sie überhaupt nicht mehr schlucken, die Stimme wurde klanglos, gleichzeitig hat sich starke Atemnot und ziehender Atem eingestellt. In letzter Zeit hustete sie auch sehr viel, konnte aber keinerlei Auswurf herausbefördern. Seit gestern hat sich ein Ausschlag im Gesicht, besonders auf der Nase und Unterlippe eingestellt.

Aufnahmebefund: Soporöse Patientin, schwere Cyanose in Gesicht und Händen, schwere Dyspnoe mit stridoröser Atmung, Einziehung des Jugulum. Im Mund fulginöser Belag. Die Tonsillen sind stark geschwollen, teilweise nekrotisch und mit braunen stinkenden Borken überzogen. Nach deren Ablösung zeigt sich an den Tonsillen ein flaches Ulcus, auch am weichen Gaumen und am Zahnfleisch finden sich ähnliche von

schmierigen Belägen bedeckte Ulcera. Starker fast unerträglicher Foetor ex ore, zahlreiche Membranenbildungen. Im Rachen massenhaft Schleim, den die Patientin nicht auszuhusten vermag, und welcher dauernd Erstickungsanfälle auslöst. Die Lungengrenzen sind beiderseits schlecht verschieblich, über beide Lungen reichlich bronchitische Geräusche, über den Unterlappen teilweise klingendes Rasseln. Herz nicht erweitert, Töne rein, kaum hörbar. Puls jagend, kaum zu fühlen, sehr klein absol. arhythmisch, R. R. 100/70.

Abdomen fettreich, Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Milz mäßig vergrößert und nicht tastbar. Urin: Eiweiß stark ++, Urobilinogen +++, Indikan ++, im Sediment Cylinder. Die Frau kam kurz nach der Einlieferung ad Exit.

Klinische Diagnose: Sepsis, Di-Verdacht.

Anatomische Diagnose (87 Nr. 812/29): Agranulocytose, zentral nekrotis. Tonsillitis, pseudomem. Trachitis und Abscheidung von diphtheroiden Membranen. Embolische Lungennekrosen. Beginnende Nekrose in beiden Lungenunterlappen, frische fibrin. Pleuritis über beiden Lungenunterlappen. Weicher Milztumor. Leichte Atherosklerose der Koronarien. Adipositas.

Sektion: 8. 12. 1929. Auszug aus dem Sektionsbericht: Beide Nasenflügel zeigen auf rötlich violettem Grund bis linsengroße gelbliche Flecke, leicht prominent, stellenweise sind dieselben leicht ulceriert. Im mittleren Teil der Oberlippe sind nahezu pfenniggroße mit Borken belegte Bezirke. Die Schleimhaut des Introitus nasi weist zahlreiche mit Borken belegte rötliche Ulzera auf.

In der Pleurahöhle findet sich beiderseits etwas trübe Flüssigkeit, die linke Lunge ist teilweise leicht verwachsen, die rechte Lunge frei. Halsorgane: Zungenfollikel leicht vermehrt, Tonsillen von gut Bohnengröße, im Zentrum vollkommen zerfallen, die Wand der Zerfallshöhe grünlich verfärbt und mit schmierigen Massen belegt. Kehlkopf, Trachea und Bronchialschleimhaut gerötet, mit gelblichen zum Teil rötlichen festhaftenden fibrinösen Massen bedeckt. Unter diesen ist die Schleimhaut matt, fein ulceriert. In den unteren Teilen der Trachea und in beiden Bronchen sind röhrenähnliche nicht mehr haftende fibrinöse Massen. Oesophagus o. B. Paratrach. und Bifurk.-Drüsen o. B. Das Herz völlig normal. In den Lungenunterlappen ist die Konsistenz leicht vermehrt. Auf dem Schnitt keinerlei Besonderheiten, in den kleinen Pulmonalästen leichthaftende rötliche Thrombenmassen.

Milz leicht vergrößert, mit der Umgebung verwachsen, sehr weiche Konsistenz. Pulpa leicht abzustreifen, Zeichnung undeutlich.

Der Magendarmtrakt, Pankr., Leber und Gallenblase bieten keine Besonderheiten. Beide Nieren mit schwer abziehbarer Kapsel sind nicht vergrößert, aber etwas weicher als normal, Oberfläche etwas narbig und fein granuliert.

Das Knochenmark der langen Röhrenknochen zeigt Fettmark. In den oberen Partien des Femur sieht man spärlich rotes Mark.

Bakteriologische Befunde: Die Rachenabstriche ergeben reichlich Strepto- und Dipplococcen, im ganzen Ausstrich keine Leukoc. zu finden.

Die Leukocytenzahlen im Blut haben nach mehreren Untersuchungen nie mehr als 600—700 im ccm ergeben.

Eine im Gesicht befindliche Eiterblase wurde auf ihren Inhalt hin untersucht — es waren massenhaft Bakterien zu finden, aber keine einzige granul. Zellform.

Mikroskopisch wurde untersucht:

Herz: Im Herzmuskel findet sich spärlich Lipofuszin; in den in den Bindegewebsepten verlaufenen Gefäßen fehlen jegliche weiße Bl.Zellen.

Niere: Im Vordergrund steht die toxische Schädigung des Parenchyms, die Zellkerne verwaschen und undeutlich. In den Harnkanälchen finden sich stellenweise homogene Massen. Glomeruli stark gelappt, sie zeigen einzelne Vacuolen. In den Gefäßen viele Bakterien. Mäßige Verfettung im Organ.

Tonsillen: In den Krypten und peripher nekrotische Zellmassen.

Milz: Zellarm, das Bindegewebe vermehrt, an weißen Zellen nur große Lymphocyten.

Knochenmark: Vorwiegend Fettmark, keine granul. Zellformen, stellenweise Anhäufungen von kernhaltigen roten Blutkörperchen.

V. Fall: Frau R. R., Zimmermannsgattin, 39 Jahre alt, gest. am 8. 6. 1929.

Anamnese: Vor 2 Jahren hatte die Frau starke unregelmäßige Blutungen. Sie suchte einen Arzt auf, welcher nach einer Probecurettage 12 Röntgenbestrahlungen, sowie 4 Radiumeinlagen verordnete. Seither wieder Wohlbefinden, nie mehr Blutungen, jedoch starke Gewichtsabnahme. Seit 3 Tagen nun besteht hohes Fieber und stärkste Schluckschmerzen, welche die Nahrungsaufnahme unmöglich machten. Seit gestern Abend starke Atemnot und leichte Cyanose.

Befund: Beide Mandeln stark vergrößert und geschwollen mit mißfarbenen Di.-ähnlichen Belägen bedeckt. Nach Wegnahme derselben bleibt ein Geschwür mit leicht blutendem schmierigem Grund zurück. Der ganze weiche Gaumen ist stark ödematös mit membranösen Belägen bedeckt, der

Racheneingang fast verschlossen. Glottisödem, bei der Inspiration entstehen Stenosegeräusche, Einziehung im Jugulum. Lungengrenzen normal verschieblich, keinerlei Schalldifferenz. Ueber beiden Lungen reichlich Giemen und Brummen. Herz nicht vergrößert, Töne rein, jagender Puls, etwa 150 pro Min., arrhythmisch und inäqual. R. R. 100/60, Leib weich, Leber vergrößert und tastbar, Milz o. B. Im Unterbauch und am Rücken große Bestrahlungsfelder. Im Urin Eiweiß, Aldehyd ++, Urobilin +, Indican +. Hb. 37 %, Erythrocyten 1,45 Mill., Färbeindex etwas größer als 1, leichte Anisocytose, Polychromasie. Gesamtleukoc.-Zahl 600. Im Ausstrich sind nur 20 Zellen zu finden, davon 17 Lymphoc. und 3 granul. Formen. Sonstiger Status o. B.

Klinische Diagnose: Angina, bestrahltes Uteruscarcinom, septische Di., Agr. (behandelnder Arzt Dr. Römmelt). Der Fall kam ad. exit.

Sektionsbericht (37 Nr. 513/29): (Dr. Barth.) Hautfarbe anämisch, blaß mit leicht bräunlichem Einschlag über dem Abdomen, leichte Tibiakantenödeme, beiderseits kleine bis 3-Markstückgroße subkutane Hämatome im Bereich von Injektionsstellen am re. Oberschenkel. Ernährungszustand gut. Die Leber überragt mit dem etwas ausgezogenen re. vorderen Lappen um zwei Querfinger den Rippenbogen. Sonstiger Bauchsitus o. B. Im kleinen Becken zeigt das obere Sigmoid mit der Uterusrückwand festere Verklebungen. Brustorgane normal. Der ganze Pharynx, der weiche Gaumen, der seitliche und unmittelbar präepiglottische Zungengrund, sowie beide Tonsillengegenden mit Uebergreifen auf beide Sinus pyriformis zeigen hochgradige Schwellung und graugrünlich schmutzige festaufsitzende nekrotische Schleimhaut. Die Epiglottis ist stark ödematös verdickt, ebenso die aryepiglottischen Falten. Der Larynx in seiner Innenwand polsterartig weich, ödematös geschwollen, jedoch fehlen hier, sowie in der Trachea nekrotische Veränderungen. Bifurcationsdrüsen zeigen nur anthracotische Veränderungen. Beide Lungen o. B. Das Herz etwas schlaff, Muskulatur blaßbraun verfärbt, Endokard und Klappenapparat überall glatt und zart, desgl. die Aorta und die Coronargefäße.

Die Milz nicht vergrößert, schlaff, blaßrötlich, Zeichnung nicht sehr deutlich, Pulpa nicht abstreifbar. Die Leber von blasser Farbe, Parenchymzeichnung ziemlich deutlich, sonst nichts besonderes. Gallenwege und Gallenblase, Magen, Pankreas, Duodenum und übriger Darmtraktus o. B. Nebennieren etwas erweicht, Rinde von mäßigem Lipoidgehalt. Beide Nieren zeigen glatte Oberfläche, das Parenchym rel. gut erhalten, von blasser Farbe, Nierenbecken und Ureteren o. B. Harnblase zeigt blasse Schleimhaut, Vagina o. B.

Uterus: Nicht vergrößert, zeigt jedoch in seiner ganzen Höhle ausgedehnten jauchig-nekrotischen schmutziggraugrün verfärbten Zerfall. Am stärksten ist dieser im Bereich des Fundus, greift aber bis auf die Cervix über, die Uteruswand selbst nicht wesentlich verdickt. Keine Infiltration der Uteruswand mit Tumormassen, die Parametrien sind frei von Geschwulstinfiltration. Jedoch zeigt im Bereich des hinteren Douglas das Gewebe jauchigen Zerfall, hier ist es zu einer etwa haselnußgroßen Perforation in den Douglas durch die zerfallenden Geschwulstmassen (Bestrahlung?) gekommen.

Die Kniegelenke vereinzelt besonders in den seitlichen Anteilen geringe Knorpelusuren, sonst nichts Besonderes.

Mikroskopisch: Ca. alveolaris simplex. uteri.

Anatom. Diagnose: Ausgedehnte diphtherische nekrotisierende Angina mit Uebergreifen auf den Zungengrund, äußeren Larynx und den weichen Gaumen, Glottisödem, Sepsis? Agr.? Zerfallendes jauchiges Ca. des Uteruscavum ohne Uebergreifen auf die Umgebung (nach Bestrahlung). Gedeckte Perforation in den Douglas. Keine Metastasen, geringgradige Arthritis deformans der Kniegelenke.

Andere Anhaltspunkte als die eben angegebenen stehen uns leider nicht zur Verfügung. Wir können wohl mit Sicherheit sagen, daß es sich um einen Prozeß handelt, der mit enormer Leukopenie einhergeht. Es kann bei der ganzen Krankengeschichte wohl an eine septische Erkrankung gedacht werden, die im Sinne einer Agr. verlaufen ist. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, daß die Granuloc. Armut durch die vorausgegangenen Bestrahlungen verursacht worden ist. Die Anämie kann in diesem Falle eines Ca. die Diagnose einer Agr. nicht ausschließen.

Zusammenfassung.

Aus der Literatur über die Agr. sowie aus einigen zur Sektion gekommenen eigenen Fällen geht hervor, daß die Agr. der Folgezustand einer Infektion ist und die Phase einer Sepsis darstellt. Eine Erkrankung sui generis lehnen wir ab, die Agr. von Schultz ist nur eine bestimmte Erscheinungsform von Agr., welche auch einmal unter anderen Bildern auftreten kann. Für die meisten Agr. ist die schädliche Noxe bekannt. Als Erreger kommen die verschiedensten krankmachenden Keime in Frage, welche unter besonderen Umständen eine Agr. machen können. Spezifische Erreger kann man wohl ausschließen. Der primäre Angriff ist gegen das Knochenmark gerichtet, in erster Linie gegen das granulocytäre System.

Die gleiche Schädigung können chemische Stoffe hervorrufen, vor allem Benzol und solche, welche den Benzolkern enthalten und aus therapeutischen Gründen meist gegeben werden. Hinzu kommen noch Strahleneinwirkungen, Radium-, Röntgen- und Thorium X. Letztere rufen Krankheitsbilder hervor, welche neben rein agranulocytären Erscheinungen noch andere Störungen im Blutbild erkennen lassen. Warum es bei septikämischen Erkrankungen zu einem agranulocytären Komplex kommt, hat seine Ursache wahrscheinlich darin, daß es sich um stark virulente Stämme von Bakterien handelt, vielleicht auch um eine besonders massige Ueberschwemmung. Eine chronische Einwirkung spielt dabei sicher eine bedeutende Rolle. Eine myeloaffine Toxinkomponente kann sich mit einer gewissen individuellen Bereitschaft kombinieren. Abzulehnen ist sicher eine angeborene Knochenmarksminderwertigkeit. Alle Fragen sind jedenfalls noch nicht geklärt, Grundlegendes harrt noch der Lösung. Die von Zikowsky gewählte Bezeichnung „Sepsis mit agranulocytärem Blutbild" erscheint mir am treffendsten.

Literaturverzeichnis.

Brocher, Zentralblatt f. innere Medizin v. 3. Jan. 31, Heft I. Jahrg. 52.

Brogsitter u. Kress, Virchow-Archiv Jahrg. 30, Bd. 276, S. 768—819.

Benatt u. Pfeuffer, Münch. Med. Wochenschr. v. 2. Aug. 29, Heft 31.

Bickel, Wiener Klin. Wochenschr. Bd. 42 v. 12. Sept. 29 S. 1186—1190.

Bergel (zit. bei Hueber). Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1930, Bd. 40.

Baader (zit. nach Imre Barta u. Gedeon Erös), Virchow-Archiv, Bd. 272, Heft 2.

Borchardt L., Medizinische Klin. 1930, Heft 10, Jahrg. 9.

Bock u. Wiede, Folia Hämatol., Bd. 42, Heft 1.

Citron u. Hirschfeld (zit. in Hueber).

Christof, N. Wiener Klin. Wochenschr. vom 14. März 29, Bd. 42, S. 335—337.

Curschmann-Rostock, Medizinische Gesellschaft Rostock.

David (zit. in Hueber).

Domarus, v., Klinische Wochenschr. Bd. 8 v. 23. April 29, Nr. 17, S. 779.

Ehrmann u. Preuss, Klin. Wochenschr. 1925, Heft 6.

Feer, Schweizer mediz. Wochenschr. 1926, Nr. 22.

Franke, O. Folia Hämatol. Bd. 40, März 30, S. 419—426.

Fuld, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 170, Heft 1, 2. Jahrg. 1931.

Gudrum u. Lawrence (zit. bei W. Schultz), Münch. Med. Wochenschrift 1928/29.

Hirsch (zit. bei Schultz).

Herz (zit. nach Imre Barta).

Hallermann, W. Folia Hämatol., Bd. 42, Aug. 30, Heft 1—6.

Hueber, Frankfurter Zeitschr. für Path., Bd. 40, 1930.

Jagic (zitiert nach Hueber).

Imre Barta u. Gedeon Erös, Virchow-Arch., Bd. 272, Heft 2, S. 313.

Janz G., Medizin. Klin., Bd. 24 v. Mai 29, S. 828—829.

Jakobowitz L., Zentralblatt f. Hals, Nasen, Ohren, Bd. 15, S. 1—6 vom Februar 30.

Korach, Mediz. Klin. 1929, Heft 30.

Koch W., Verhandlung der deutsch. pathol. Gesellsch. 1930, Bd. 25, S. 53.

Kommerell, Med. Klinik v. 22. Nov. 29, Heft 25, S. 1816—1818.

Kommerell, Münchner Med. Wochenschr. 1929, S. 1269.

Lindemann L., Hildesheim, Klin. Wochenschr. 1930, Nr. 31, S. 1451.

Lasch F., Med. Klinik v. 15. März 29, Bd. 25, S. 425—426.

Licht u. Hartmann, Deutsche Med. Wochenschr. 1925, Nr. 29.

Leuchtenberger, Therapie der Gegenwart, 1930, Heft 4.
„ Vortrag im ärztlichen Verein, Hamburg,
„ Beitrag zur Frage der Agr. Folia hämat., 1929, Bd. 39, Heft 1.
Lande Kurt, Klin. Wochenschr. 1930, Nr. 43.
Landsberg-Berlin, Medizin. Klin. 1930, Heft 35 v. 9. Aug., S. 1292.
„ Klin. Wochenschr. v. 10. Mai 30, Bd. 9, S. 891.
„ Klin. Wochenschr. 1929 v. 12. März, Bd. 8, S. 507.
Meyer A., Deutsche Med. Wochenschr. v. 6. Febr. 31, Bd. 57 S. 226—227.
„ Med. Klin., Bd. 26 v. 23. Mai 30, S. 774—775.
Nipperdey W., Deutsche Med. Wochenschr. 1930, Nr. 47, Bd. 56 vom 21. November 30, S. 1997—1999.
Nipperdey W., Zentralblatt f. inn. Med. Nr. 52 v. 3. Jan. 31, S. 2—21.
Nothmann, Klin. Wochenschr. v. 4. Nov. 28, S. 2159, Nr. 7.
Neidhardt, Münchner Med. Wochenschr. v. 24. April 31, Jahrg. 78, H. 17.
Oppikofer, Beitrag zur path. Anatomie u. z. allgem. Pathologie vom 9. Juli 30, S. 165—180 (Bd. 85).
Otto K., Zentralblatt für Gynäkologie Nr. 8, 1930.
Peritz E., Zentralblatt für Chirurgie 1927, Jahrg. 54, Nr. 34.
Philiptschenko, Zeitschr. f. klinische Med. 1929, Heft 3, Bd. 110, S. 457—468.
Rotter (zit. bei Schultz).
Reyé, dermatolog. Wo., Bd. 89 v. 30. Nov. 1929, S. 1895—1899.
„ medizin. Klinik 1929, Heft 7.
Rupilius, Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. 90, Heft 4.
Schultz W., Münch. med. Wo., 1928, Heft 39.
„ klin. Wochenschr. v. 13. Aug. 29, S. 1530—1532, Heft 8.
Spengler u. Jagic (zit. bei Leuchtenberger).
Spengler, Wiener klin. Wo. v. 9. Jan. 1930, S. 45—47.
Schnaase M., Klin. Wochenschr. v. 2. Dez. 28, S. 2342—2343.
Stursberg (zit. bei Barta u. Erös).
Staemmler M., Mediz. Welt 1929, Heft 42.
Stoké A., Folia hämatol., Bd. 40 v. Febr. 30, S. 40—58.
Thoma E., Med. Klin. v. 28. Dez. 28, Bd. 24, S. 2010—2011.
Thums, Zeitschr. für Klin. Med., Bd. 116, Heft 5 u. 6, 1931.
Veit B. (zit. bei Leuchtenberger).
Weiß Y., Wiener Archiv f. innere Med. 1927, Bd. 14, Heft 2.
Zikowsky, Wiener Klin. Wo. 1927, Nr. 44 u. 45.
„ Wiener Klin. Wo. v. 6. Febr. 31, Heft 6, 7 u. 8.

Am Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. Oberndorfer für die freundliche Ueberlassung der Arbeit und die Uebernahme des Referates derselben meinen ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Robert Kellermann, Sohn des Gerichtsinspektors Johann Kellermann, wurde am 17. Juli 1905 zu München geboren. Er besuchte dort 1916 bis 1925 die Oberrealschule, 1925 bis 1930 die Universität München. Im Juni 1930 bestand er die ärztliche Staatsprüfung in München.